

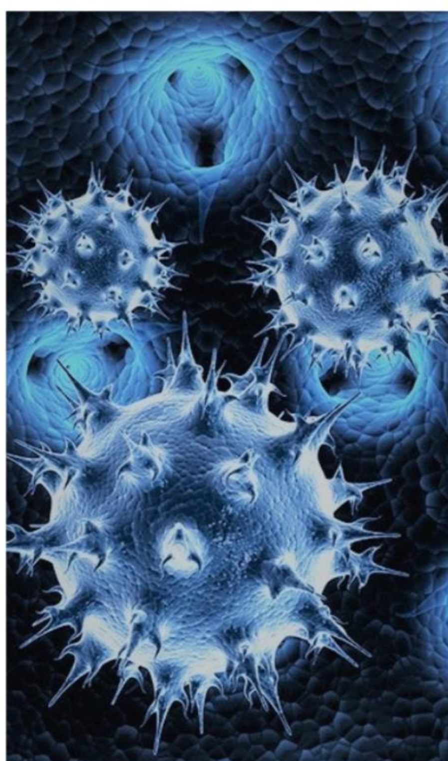
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΟΣΜΗΤΕΙΑ ΣΧΟΛΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΩΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ



Μελέτη του ιού Epstein – Barr, και Συσχετιζόμενων Ιών καθώς και η Κλινική τους Διάγνωση

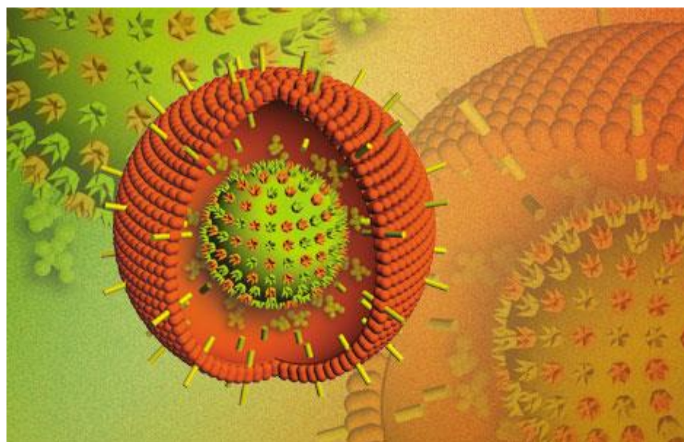
Εργασία φοιτήτριας: Αγγελική – Ραφαέλλα Κοψιδά

Επιβλέπουσες Εργασίας: Τερζή – Λουκοπούλου Αναστασία, Βλιάμου Αικατερίνη

Υπεύθυνο Μέλος ΤΒΕΤ: Κονιδάρης Κωνσταντίνος

Ιωάννινα, 2018

Περιεχόμενα



Ευχαριστίες

Αρχικώς, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Αναστασία Τερζή – Λουκοπούλου, καθώς επίσης και την κα Αικατερίνη Βλιάμου, οι οποίες μου προσέφεραν την ευκαιρία να πραγματοποιήσω την πτυχιακή μου εργασία στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» και να ασχοληθώ με έναν τομέα που με ενδιαφέρει, καθώς επίσης και για τις συμβουλές και την καθοδήγηση που μου προσέφεραν απλόχερα καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας μου. Επίσης, πρέπει να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους καθηγητές μου στη Μικροβιολογία, του τμήματος BET, κκ Ευστάθιο Χατζηλουκά και Δημήτριο Νουτσόπουλο, για τις γνώσεις τις οποίες μου προσέφεραν κατά την ακαδημαϊκή μου πορεία και χάρη σε αυτούς δέχθηκα τα συγχαρητήρια στο χώρο του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του νοσοκομείου. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κο Κωνσταντίνο Κονιδάρη, ΕΔΙΠ Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του τμήματος BET, ο οποίος στάθηκε δίπλα μου και με βοήθησε στην εργασία αυτή όχι μόνο μέσω των συμβουλών του αλλά και μέσω των γνώσεων που μου προσέφερε στο πέρας όλων αυτών των χρόνων στη σχολή. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου από τα βάθη της καρδιάς μου, στην μητέρα μου Αναστασία, τη γιαγιά Θεοδοσία και τη γιαγιά Δήμητρα, για την ολοκληρωτική υποστήριξη που μου προσφέρουν, την υπομονή και τη βοήθειά τους όλα αυτά τα χρόνια, για την συμπαράστασή τους σε όλες τις αποφάσεις της ζωής μου, και την εμπιστοσύνη που έχουν σε μένα.

Περίληψη

Οι ανθρώπινοι πληθυσμοί μολύνονται με 8 τύπους ιού έρπητα, συμπεριλαμβανομένου των ιών απλού έρπητα HSV1 και HSV2 (επίσης ονομαζόμενου HHV1 και HHV2), ιού ανεμευλογιάς ζωστήρα (VZV ή HHV3), Epstein – Barr (EBV ή HHV4) και κυτταρομεγαλοϊού (CMV ή HHV5). Οι ερπητοϊοί είναι ιδιαίτερα προσαρμοσμένοι στη δια βίου μόλυνση των ανθρώπινων ξενιστών τους. Σε αυτή την έρευνα μελετώνται τα στοιχεία για το αν η πρωτογενής μόλυνση με ιούς έρπητα μπορεί να έχει μια άτυπη παρουσίαση και αντίστροφα αν η μόλυνση από την παιδική ηλικία μπορεί να μεταβάλει τον ιικό φαινότυπο. Μέσω χημειοφωταύγειας (CLIA) έγινε ανίχνευση και προσδιορισμός αντισωμάτων σε δείγματα ορού ή πλάσματος. Μελετήθηκαν 2626 περιστατικά ασθενών ώστε να βρεθεί η συσχέτιση του EBV με άλλες ασθένειες και να βρεθεί τυχόν κλινικό μοτίβο βάσει συμπτωμάτων. Μέσω της ανάλυσης 114 ιατρικών ιστορικών, παρατηρήθηκε μεγάλη συσχέτιση του ιού EBV με αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα αλλά και σύνδρομα, με διαφόρους τύπους καρκίνου, καθώς και άλλες ασθένειες. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν την έως τώρα υπάρχουσα βιβλιογραφία και συγκλίνουν με τις τρέχουσες έρευνες. Το επίκεντρο αυτής της εργασίας είναι να εξετάσει το ρόλο του ιού Epstein – Barr και όλων των συσχετιζόμενων με αυτόν ερπητοϊών καθώς και να μελετήσει τις κλινικές παρατηρήσεις.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

ιός, λοίμωξη, ιοί DNA, ερπητοϊοί, Κυτταρομεγαλοϊός, Έρπης, Ανεμευλογιά, Ζωστήρας, Epstein – Barr, Επιδημιολογία, κλινικά γνωρίσματα, λεμφώματα, ογκογόνοι ιοί, οροδιαγνωστικός έλεγχος, ανοσοφθορισμός, ακυκλοβίρη

Abstract

Human viruses are infected with 8 types of herpes virus, including herpes simplex HSV1 and HSV2 (also called HHV1 and HHV2), varicella zoster virus (VZV or HHV3), Epstein – Barr (EBV or HHV4) and cytomegalovirus (CMV or HHV5). Herpesviruses are particularly suited to the life-threatening infection of their human hosts. This study investigates whether primary herpes virus infection can have an atypical presentation and vice versa if childhood infection can alter the viral phenotype. Chemiluminescence (CLIA) detected and determined antibodies in serum or plasma samples. 2626 patient cases were studied to find the association of EBV with other diseases and any clinical pattern based on symptoms. Through the analysis of 114 medical histories, EBV has been associated with autoimmune diseases but also with syndromes, with various types of cancer, as well as other diseases. The results confirmed the existing literature and converge with current surveys. The focus of this work is to examine the role of the Epstein - Barr virus and all its associated herpesviruses as well as to study the clinical observations

KEY WORDS

virus, infection, DNA virus, herpesvirus, cytomegalovirus, herpes, chickenpox, varicella, zoster, Epstein-Barr, epidemiology, clinical features, lymphomas, oncogenic viruses, serotype, immunofluorescence, acyclovir

Ακρωνύμια

ADE: Antibody dependent enhancement of viral infection - αντισωματοεξαρτώμενη ενίσχυση ιογενούς μόλυνσης

ALP: Αλκαλική φωσφατάση

CMV: Cytomegalovirus - Κυτταρομεγαλοϊός

CRP: C – αντιδρώσα πρωτεΐνη

DNA: Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ

EA: Epstein-Barr Virus Early Antigen – Πρώιμα αντιγόνα EBV

EBNA: Epstein-Barr nuclear antigen - Πυρηνικά αντιγόνα EBV

EBV: Epstein – Barr virus

ECL: Rubella Virus – Ιός ερυθράς

HHV 6: Human Herpes Virus 6 – Ανθρώπινος ερπητοϊός 6

HIV: Human Immunodeficiency Virus – Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

HSV – 1/2: Human Simplex Virus type 1 – Ιός Απλού έρπητα τύπου 1/2

IFN: Ιντερφερόνη

IgG: Immunoglobin G – Ανοσοσφαιρίνη G

IgM: Immunoglobin M – Ανοσοσφαιρίνη M

IL: Ιντερλευκίνη

nm: nanometers – νανόμετρα

RNA: Ριβονουκλεϊκό οξύ

VCA: EBV Viral Capsid Antigen Antibody – Αντιγόνα καψιδίου ιού EBV

VZIG: varicella zoster immune globulin, human/ υπεράνοση γ – σφαιρίνη

VZV: Varicella – Zoster Virus – Ιός ανεμευλογιάς - ζωστήρα

Θ2-Ο2: Θωρακικό ν.2- Οσφυϊκό ν.2 νεύρο

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΜΑΦ: Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΓΕΝΙΚΗ ΙΟΛΟΓΙΑ

Ο όρος ιός (virus στα Λατινικά, σημαίνει δηλητήριο), χρησιμοποιήθηκε σαν συνώνυμο για το «μολυσματικό μέσο», αλλά περιορίστηκε μερικές δεκάδες χρόνια πριν, σε "οργανισμούς" μικρότερους από βακτήρια και ανίκανους να πολλαπλασιαστούν έξω από έναν ζωντανό οργανισμό. Πλέον, οι ιοί καθορίζονται με αυστηρά κριτήρια, όπως η χαρακτηριστική δομή και ο τρόπος της αντιγραφής τους[1]. Οι ιοί είναι ανεξάρτητες λοιμώδεις μονάδες, που διαφέρουν σημαντικά από άλλους μικροοργανισμούς σε πολλές ιδιότητες. Οι ιοί δεν έχουν δική τους κυτταρική δομή και αποτελούνται απλώς από πρωτεΐνες και το γενετικό τους υλικό το οποίο είναι είτε DNA είτε RNA. Δεν έχουν δικό τους μεταβολισμό, καθώς για τον πολλαπλασιασμό τους εξαρτώνται από τις σύνθετες λειτουργίες ζωντανών κυττάρων του ξενιστή τους.

Οι ιοί έχουν κάποιες βασικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, το μέγεθός τους μπορεί να ποικίλλει από διάμετρο περίπου 25 nm, όπως στους πικορναϊούς, που είναι οι μικρότεροι παθογόνοι για τον άνθρωπο ιοί. Στην αντίθετη πλευρά της κλίμακας, υπάρχουν οι ιοί της ευλογιάς με διαστάσεις 250 x 350 nm. Οι ιοί μπορεί να περιέχουν σα γενετικό υλικό RNA ή DNA, όπου τα νουκλεϊκά οξέα θα αποτελούνται από μονή ή διπλή έλικα αντίστοιχα[2]. Όσον αφορά τη δομή τους, όλοι οι ιοί αποτελούνται από ένα εσωτερικό περίβλημα νουκλεϊκού οξέος και πρωτεΐνης που περιβάλλεται από ένα εξωτερικό πρωτεϊνικό περίβλημα. Το πρωτεϊνικό περίβλημα, προστατεύει το γονιδίωμα του ιού από απενεργοποίησή του λόγω επιζήμιων περιβαλλοντικών παραγόντων. Είναι αντιγονικό και συχνά υπεύθυνο για την διέγερση της παραγωγής των προστατευτικών αντισωμάτων. Οι δομές που συνιστούν το σωματίδιο του ιού είναι α) το βίριο (virion), δηλαδή το άθικτο σωματίδιο του ιού, β) το καψίδιο (capsid), που αποτελεί το πρωτεϊνικό περίβλημα, γ) τα καψομερίδια (capsomeres), δηλαδή οι πρωτεϊνικές δομικές μονάδες από τις οποίες συντίθεται το καψίδιο, δ) το γενετικό του υλικό, όπου το νουκλεϊκό οξύ μπορεί να είναι DNA ή RNA και ε) το έλυτρο (εξωτερικό περίβλημα). Τα καψίδια ορισμένων ιών περιβάλλονται από ένα λιποπρωτεϊνικό περίβλημα που περιέχει αντιγόνα του ιού, αλλά και συστατικά της εξωτερικής μεμβράνης του κυττάρου ξενιστή[3].

Τα σωματίδια του ιού έχουν τρεις τύπους συμμετρίας, οι οποίες συνήθως είναι α)κυβική, με τα σωματίδια να έχουν εικοσαεδρικά πρωτεϊνικά κελύφη, β) Ελικοειδές, με το σωματίδιο να είναι επιμηκυμένο και περιελιγμένο κατά το πρότυπο έλικας ή σπειροειδούς και συνήθως τα καψομερίδια είναι διατεταγμένα γύρω από το σπειροειδές του νουκλεϊκού οξέος και γ) σύνθετο, όπου το σωματίδιο δεν έχει κυβική ή ελικοειδή συμμετρία.[1,4-5]

2. DNA ΙΟΙ

Οι DNA ιοί είναι δύο ειδών: αυτοί που έχουν ως γενετικό υλικό ένα μόριο δίκλωνου DNA, όπως οι αδενοϊοί, οι ερπητοϊοί, οι ιοί της ευλογιάς, ο ιός της δαμαλίτιδας και αυτοί που έχουν ως γενετικό υλικό ένα μόριο μονόκλωνου DNA. Το μονόκλωνο DNA λειτουργεί ως καλούπι για την σύνθεση της συμπληρωματικής αλυσίδας του. Έτσι, το μονόκλωνο DNA μετατρέπεται σε δίκλωνο. Το δίκλωνο DNA αντιγράφεται και

μεταγράφεται σε mRNA, το οποίο παράγει τις πρωτεΐνες του ιού. Στη συγκεκριμένη εργασία θα γίνει αναφορά στους ερπητοϊούς.[1,3,6-9]

2.1 Ερπητοϊοί

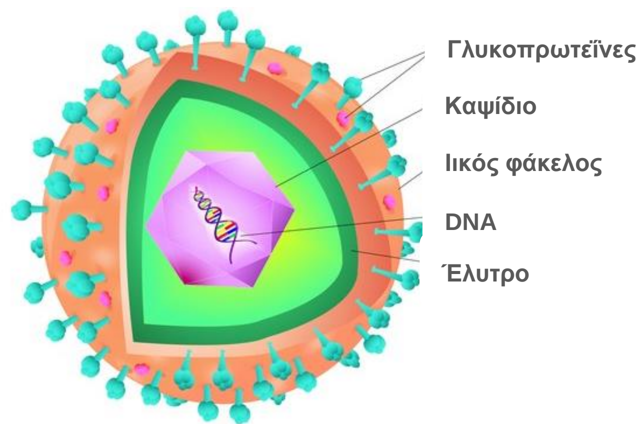
Τα μέλη αυτής της οικογένειας των ιών είναι μορφολογικά όμοια, βιολογικά όμως, όσον αφορά στις προκαλούμενες κλινικές εικόνες, διαφέρουν πολύ. Όλοι οι ερπητοϊοί εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό (60 – 90 %), καθώς και τη δυνατότητα να παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα λανθάνοντες στο σώμα. Ανάλογα με το είδος του ιού παραμένουν σε διάφορα κύτταρα, το είδος δε του κυττάρου παίζει αποφασιστικό ρόλο για το αν ο ιός θα παραμείνει λανθάνων ή θα υποτροπιάσει. Στον ιό του απλού έρπητα και της ανεμευλογιάς/ ζωστήρα, δε σχηματίζονται σωματίδια του ιού κατά τη λανθάνουσα περίοδο, εκτός από ένα ή λίγα mRNAs και τις αντίστοιχες πρωτεΐνες. Στον κυτταρομεγαλοϊό και τον ιό Epstein – Barr φαίνεται ότι παράγονται συνεχώς μικρές ποσότητες ιικών σωματίων και έτσι μολύνεται συνεχώς ένας μικρός αριθμός νέων κυττάρων.[1,3,10] Η επανενεργοποίηση του ιού μπορεί να προκληθεί από διαφόρους παράγοντες, όπως ψυχική επιβάρυνση, ηλιακή ακτινοβολία, πυρετός, τραύματα, άλλες λοιμώξεις, ανοσοκαταστολή, αλλά οι καθαυτό μηχανισμοί που επάγουν το λυτικό κύκλο του ιού είναι άγνωστοι. Οι ανθρώπινοι ερπητοϊοί, με εξαίρεση τον ιό της ανεμευλογιάς/ ζωστήρα, έχουν επίσης συσχετισθεί με πρόκληση κακοηθειών. Ο κυτταρομεγαλοϊός έχει συνδεθεί με καρκίνο του προστάτη, του τραχήλου και του παχέος εντέρου, καθώς και με το σάρκωμα Kaposi. Ο ιός Epstein – Barr (EBV) ή ειδικές EBV – ακολουθίες και αντιγόνα έχουν βρεθεί σε όγκους, όπως το λέμφωμα Burkitt και το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα. Η συγκεντρωμένη εμφάνιση του λεμφώματος Burkitt σε ορισμένες περιοχές της Αφρικής αποδίδεται σε έναν συμπαράγοντα, που συνδέεται με την υπερενδημική ύπαρξη ελονοσίας[2].

Οι ερπητοϊοί χωρίζονται σε τρία γένη, τους άλφα-, βήτα- και γάμμα- ερπητοϊούς, οι δε πρωτοπαθώς παθογόνοι για τον άνθρωπο ιοί του απλού έρπητα, της ανεμευλογιάς/ ζωστήρα, κυτταρομεγαλίας και Epstein – Barr κατανέμονται και στα τρία γένη.[1-3,6,11]

2.1.1 Ιός του Απλού Έρπητα (Herpes – Simplex Virus, HSV)

Ο HSV είναι ένας DNA ιός. Ο ιός του απλού έρπητα είναι ασυνήθης μεταξύ των ιών στο ότι προκαλεί μια ευρεία ποικιλία κλινικών συνδρόμων. Οι βασικές βλάβες είναι φυσαλίδες, αλλά δύνανται να προσλάβουν πολλούς διαφορετικούς τύπους.[2,3,10]

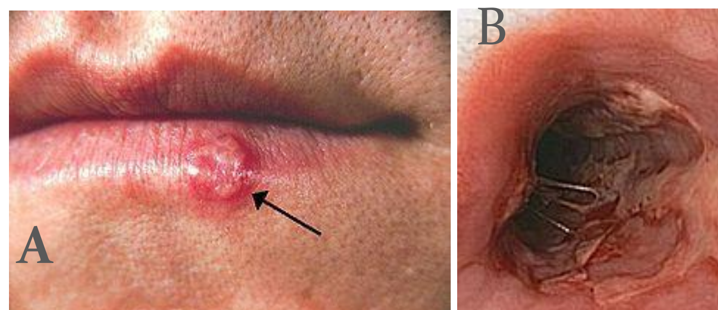
Πρόκειται για σφαιρικά ιικά σωματίδια με κυβική συμμετρία, μετρίου μεγέθους 100 nm. Πολλά από τα σωματίδια περιβάλλονται από ένα χαλαρό έλυτρο από υλικό που έχει μερικώς παραχθεί από κύτταρο ξενιστή. Το γεννητικό υλικό είναι ένα δίκλωνο μόριο DNA. Δύο τύποι του ιού HSV – 1 και HSV – 2, μοιράζονται κοινά αντιγόνα, ειδικά για την ομάδα, αλλά κατέχουν επίσης αντιγόνα ειδικά για τον κάθε τύπο. Αν και το DNA τους δείχνει μερική ομολογία, οι δύο τύποι του DNA μπορούν να διακριθούν με ανάλυση ενζύμων περιορισμού.[2,3,10]



Εικόνα 1. Η δομή του Ερπητοϊού

Οι ιοί του απλού έρπητα υποδιαιρούνται στους δύο ορολογικώς και βιολογικώς διακριτούς τύπους 1 και 2. Μαζί με τον ιό ανεμευλογιάς/ ζωστήρα, ανήκουν στο γένος των άλφα – ερπητοϊών, που περιλαμβάνει ιούς με ευρύ φάσμα κυττάρων – ξενιστών και ταχύτατο πολλαπλασιασμό με έντονη κυτταροπαθολογία. Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από 1 έως 26 μέρες, με σύνηθες τις 6 με 8. Η λοίμωξη, με εξαίρεση τα νεογνά και άτομα σε ανοσοκαταστολή, είναι κατά 70 με 80% ασυμπτωματική.[3]

Η πρωτοπαθής μόλυνση από ιό απλού έρπητα τύπου 1, γίνεται συνήθως (ήδη νωρίς) κατά την παιδική ηλικία. Θύρα εισόδου είναι φυσιολογικά ο στοματικός βλεννογόνος. Η λοίμωξη μπορεί να υφίσταται είτε αφανώς είτε έκδηλη, οπότε στην τελευταία περίπτωση εκδηλώνεται ως ουλοστοματίτιδα. Στη συνέχεια, οι ιοί μεταναστεύουν μέσω των νευραξόνων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), όπου παραμένουν λανθάνοντες στο γάγγλιο του τριδύμου (Gasser)[3]. Μετά από επανενεργοποίηση (ενδογενής υποτροπή, σπάνια να οφείλεται σε νέα μόλυνση) μετακινούνται από τον ίδιο δρόμο προς την περιφέρεια, όπου προκαλούν φυσαλιδώδες εξάνθημα (επιχείλιος έρπης). Οι υποτροπές αυτές είναι δυνατές παρά την υπάρχουσα ανοσία, επειδή ο ιός μετακινείται κατά μήκος των νευρικών οδών, δεν φτάνει στο μεσοκυττάριο χώρο και έτσι δεν είναι προσπελάσιμος από το ανοσοποιητικό σύστημα. Επιπλοκές είναι η κερατοεπιπεφυκίτιδα και η εγκεφαλίτιδα η οποία έχει μεγάλη θνησιμότητα. Από πειράματα σε ζώα έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι ιοί φτάνουν στον εγκέφαλο μέσω των οσφρητικών νεύρων.[2,3,10]

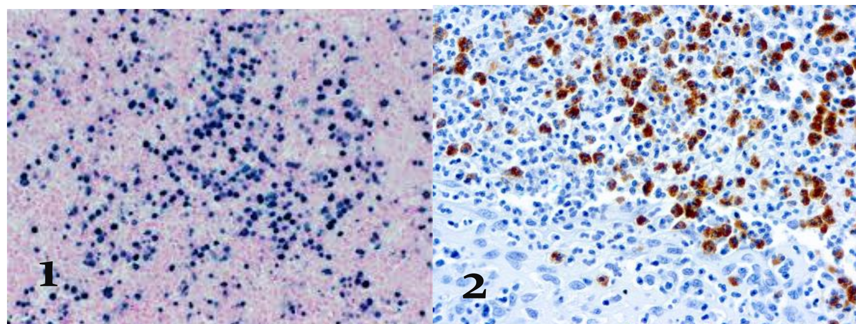


Εικόνα 2. Έρπης τύπου 1. Α. Εξάνθημα επιχείλιου έρπητα. Β. Μόλυνση από έρπητα στον οισοφάγο

Η πρωτοπαθής μόλυνση από τον HSV τύπου 2, γίνεται συνήθως από την ουρογεννητική περιοχή και μπορεί να συμβεί παρά την ύπαρξη λοίμωξης από HSV τύπου 1. Μπορεί και αυτή να είναι αφανής ή έκδηλη. Ο HSV τύπου 2 παραμένει λανθάνων μέσα στα οσφυοϊερά γάγγλια ή σε περιφερικούς ιστούς και από εκεί εκλύει επεισόδια γεννητικού έρπητα. Οι νευρολογικές επιπλοκές είναι πολύ σπάνιες και καλοηθέστερες από του HSV τύπου 1. Αντιθέτως, η λοίμωξη του νεογνού (έρπητας των νεογνών), λόγω κάθετης μεταβίβασης του ιού από την μητέρα, έχει μεγάλη θνησιμότητα.[3,10]

Κατά την επανενεργοποίηση του HSV υπάρχουν κάποια συγκεκριμένα κλινικά γνωρίσματα, όπως: Α. cold – sores (πληγές), δηλαδή φυσαλίδες σε μύτη και στόμα μετατρέπονται σε φλύκταινες με σχηματισμό κρούστας. Ο ιός ταξιδεύει στους αδένες και τα νεύρα αυτά. Ερπητικές φυσαλίδες δύναται να ξανασυμβούν – αλλά περισσότερο σπάνια – σε άλλα σημεία του δέρματος. Διάφορες γεννητικές βλάβες μπορούν να προκληθούν επίσης από τον HSV τύπου 2. Β. Η επανενεργοποίηση του HSV επηρεάζει λιγότερο συχνά το μάτι. Επαναλαμβανόμενες βλάβες συνήθως περιορίζονται στον κερατοειδή και τον επιπεφυκότα. Ο ιός φθάνει στον κερατοειδή μέσω της οφθαλμικής διακλάδωσης του τρίδυμου νεύρου. Οι βλάβες παίρνουν τη μορφή του διακλαδιζόμενου ή δενδριτικού έλκους. Γ. Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ειδικά μετά από μεταμοσχεύσεις νεφρών, η επανενεργοποίηση μερικές φορές σχετίζεται με οξείες εκτεταμένες πληγές. Συνήθως στο στόμα αυτές δύνανται να είναι νεκρωτικές και μεταδίδονται για να περιλάβουν μεγάλες περιοχές του προσώπου και του οισοφάγου. [3,10]

Μέθοδος εκλογής για τον επιχείλιο και το γεννητικό έρπητα είναι η ανίχνευση του ιού με καλλιέργεια από περιεχόμενο των φυσαλίδων. Σε εγκεφαλίτιδα από HSV πρέπει να προσέξουμε ότι φυσιολογικά το εγκεφαλονωτιαίο υγρό δεν περιέχει ιούς. Η καλλιέργεια των ιών στην περίπτωση αυτή μπορεί να γίνει μόνο από ιστό, δηλαδή με βιοψία. Η άμεση ανίχνευση του ιού με ηλεκτρονική μικροσκόπηση πρέπει να γίνεται μόνο σε υλικό με μεγάλη περιεκτικότητα σε ιικό φορτίο, επομένως στην πράξη σε υλικό προερχόμενο από περιεχόμενο φυσαλίδων. Η ορολογική εξέταση δεν είναι αξιόπιστη για τον HSV. Λόγω της μεγάλης εξάπλωσης, οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν αντισώματα κατά των ιών αυτών και ο τίτλος των αντισωμάτων αυτών μπορεί να ανεβαίνει μη ειδικά (αναμνηστική αντίδραση).[2,3,10,10]



Εικόνα 3. 1 – 2. Ιικά σωμάτια ερπητοϊού μετά από ανοσοϊστοχημική χρώση.

Ο HSV τύπου 1 μπορεί να μεταδοθεί με επαφή και με εκκρίματα. Γι' αυτό η εξάπλωση του ιού αρχίζει ήδη από την παιδική ηλικία. Η μετάδοση του HSV τύπου 2 γίνεται συνήθως με σεξουαλική επαφή και έτσι η εξάπλωση, η οποία τα τελευταία χρόνια

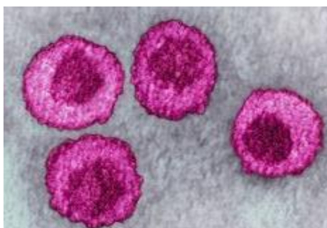
έχει αυξηθεί, αρχίζει από την εφηβεία. Προς το παρόν δεν υπάρχει εμβόλιο για τους HSV, αντιθέτως, σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί προφυλακτικά ακυκλογουανοσίνη. Ομοίως, είναι δυνατή η ειδική θεραπεία με ακυκλογουανοσίνη σε εκδηλωμένη λοίμωξη από HSV, κυρίως σε περίπτωση εγκεφαλίτιδας εξαρτώμενη από HSV. Επίσης μπορεί να γίνει χρήση ακυκλοβίρης, η οποία έχει παρεμποδιστική δράση στην αντιγραφή του ερπητοϊού. Η χρήση της είναι κυρίως ενδοφλέβια, αλλά χορηγείται και από το στόμα και τοπικά. Άλλο αντιικό φάρμακο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεί και η βιδαραβίνη. Για την ερπητική κερατίτιδα χρησιμοποιείται επίσης και η ιωδοξυουριδίνη, σε διάλυμα 0,1%, με τοπική χρήση. Σε ερπητικές βλάβες του δέρματος και παρωνυχίες υπάρχει η δυνατότητα να θεραπευτούν τοπικά με πιο ισχυρά διαλύματα, όπως χρήση 5% ή 40% διαλύματος διμεθυλοσουλφοξείδιο.[1-3,7,11]



Εικόνες 4 – 5. Μόλυνση νεογνών από έρπητα τύπου 2

2.1.2 Ιός ανεμευλογιάς/ ζωστήρα (varicella – zoster virus, VZV)

Η ανεμευλογιά και ο ζωστήρας είναι διαφορετικές ασθένειες που οφείλονται στον ίδιο ιό. Η ανεμευλογιά είναι η πρωτοπαθής ασθένεια, ενώ ο ζωστήρας είναι η επαναλήψιμη εκδήλωση της μόλυνσης. Και ο VZV ανήκει στους άλφα – ερπητοϊούς, διακρίνεται όμως ορολογικά, και από πολλές βιολογικές ιδιότητες, σαφώς από τον HSV. Η ανεμευλογιά είναι μια κοινή παιδική νόσος. Πρόκειται για μια εμπύρετη ήπια ασθένεια που χαρακτηρίζεται κλινικά από φυσαλιδώδες εξάνθημα του δέρματος και των βλεννογόνων. Οι φυσαλίδες εμφανίζονται κατά διαδοχικά κύματα, έτσι ώστε οι βλάβες από διαφορετικές μολύνσεις κυττάρων συνυπάρχουν. Οι φυσαλίδες είναι πιθανό να εξελιχθούν σε φλύκταινες.[2,3,10]



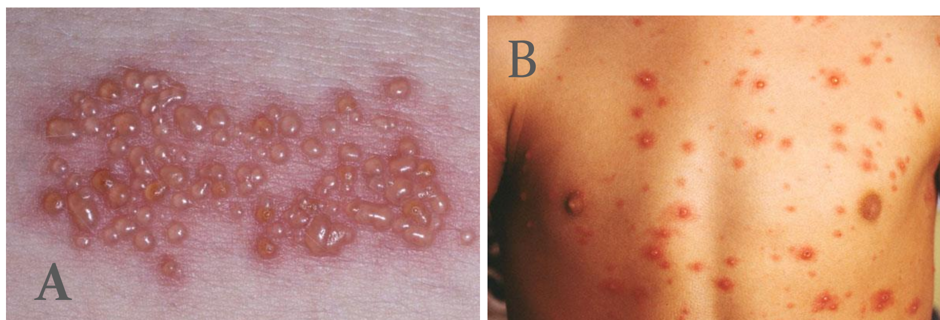
Εικόνα 6. Ιικά σωμάτια του ιού VZV σε μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού.

Η νόσος μεταδίδεται εύκολα με τα σταγονίδια του στοματοφάρυγγα και κυρίως με το υγρό των φυσαλίδων. Η μετάδοση γίνεται τις δύο τελευταίες μέρες του σταδίου

επώασης και σε όλη τη διάρκεια εμφάνισης του εξανθήματος μέχρι τον σχηματισμό κρούστας (συνήθως γύρω στις 6 μέρες). Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και κυρίως παιδιά, παρατείνεται η εμφάνιση νέων εξανθηματικών στοιχείων επομένως και ο χρόνος μετάδοσης της νόσου (περίπου 15 μέρες). Επίσης, είναι πιθανό η λοίμωξη από VZV να προσβάλει και άλλα όργανα, όπως πνεύμονες και εγκέφαλο, και να έχει βαριά, συχνά θανατηφόρο διαδρομή.[2,3]

Ο VZV μετά την εξάλειψη των συμπτωμάτων της πρωτοπαθούς μόλυνσης, παραμένει λανθάνων στα νωτιαία γάγγλια αλλά ενδεχομένως και σε άλλους ιστούς. Μετά την επανενεργοποίηση εμφανίζεται ο έρπητας ζωστήρας, όπου ο ιός εξαπλώνεται και πάλι νευρογενώς και προκαλεί νευραλγία και τοπικό εξάνθημα του ζωστήρα. Η επανενεργοποίηση, εκλυόμενη από εξωτερικές και εσωτερικές επιδράσεις, είναι δυνατή λόγω μείωσης κυτταρικής ανοσίας κατά του VZV, επομένως, σε άτομα με φυσιολογική ανοσολογική κατάσταση, τυπικά, πάνω από τα 45.[2,3,10]

Το στάδιο επώασης του ιού κυμαίνεται από 10 έως 21 μέρες, με πιο σύνηθες να διαρκεί 14 με 16. Σπάνια πριν το εξάνθημα εμφανίζονται χαμηλός πυρετός, δυσθυμία και φευγαλέο οστρακώδες εξάνθημα. Μέσα σε λίγες ώρες οι κηλίδες εξελίσσονται σε φυσαλίδες, και τελικώς σχηματίζεται κρούστα.[3,10] Το εξάνθημα εμφανίζεται σε κύματα ανά 10 με 20 ώρες με αποτέλεσμα να συνυπάρχουν όλες οι στοιχειώδεις βλάβες που αναφέρθηκαν. Το πολύμορφο αυτό εξάνθημα εντοπίζεται κυρίως στον κορμό και λιγότερο στο πρόσωπο και στα άκρα. Η παρουσία εξανθήματος στο τριχωτό της κεφαλής αποτελεί εύρημα χαρακτηριστικό της νόσου. Φυσαλίδες είναι δυνατό να βρεθούν και στους βλεννογόνους του στόματος, των γεννητικών οργάνων και τους επιπεφυκότες. Το εξάνθημα είναι κνησμώδες και έτσι, είναι δυνατόν να επιμολυνθεί και να αφήσει ουλές. Μερικές φορές συνοδεύεται από χαμηλό ή υψηλό πυρετό. Σε βαριά νόσο οι φυσαλίδες γίνονται αιμορραγικές (αιμορραγική ανεμευλογιά) ή τα εξανθηματικά στοιχεία νεκρώνονται (γαγγραινώδης ανεμευλογιά). Στιγμιαία αιμορραγική ή γαγγραινώδης ανεμευλογιά είναι δυνατό να αναπτυχθεί σε άτομα με συγγενή ή επίκτητη ανοσολογική ανεπάρκεια (π.χ. όταν γίνεται λήψη κορτικοστεροειδών).[2,3,10,12]



Εικόνα 7. Α. Τυπικό φυσαλιδώδες εξάνθημα κατά την έξαρση ανεμευλογιάς. Β. Φυσαλιδώδη εξανθήματα ανεμευλογιάς στο κορμό

Για τη διάγνωση του VZV, η απομόνωση είναι αναξιόπιστη λόγω της θνησιμότητας του ιού. Η άμεση ανίχνευση του ιού με ηλεκτρονική μικροσκοπία χρησιμοποιείται, όπως στον HSV, για την εξέταση του περιεχομένου των φυσαλίδων. Σε δείγματα ιστού ή επιχρίσματα κυττάρων, μπορεί να ανιχνευτεί αντιγόνο του ιού με ανοσοφθορισμό. Γενικά

όμως, μέθοδος εκλογής είναι ο ορολογικός έλεγχος (άνοδος του τίτλου ή ανίχνευση IgM), τόσο για την ανεμευλογιά όσο και για το ζωστήρα.[3,10,12]

Ο VZV είναι ιδιαιτέρως μολυσματικός και μεταδίδεται αερογενώς. Η ανεμευλογιά πλέον σήμερα είναι, σχεδόν αποκλειστικά, παιδική νόσος. Για την προφύλαξη διατίθεται εμβόλιο από εξασθενημένο ιό. Η χρησιμοποίησή του συνιστάται, προς το παρόν, σε άτομα υψηλού κινδύνου, όπως παιδιά με κακοήθειες και ανοσοκατεσταλμένους, ή σε οροαρνητικό ιατρικό προσωπικό, που έρχεται σε επαφή με τέτοιους ασθενείς. Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να γίνει και παθητική ανοσοποίηση κατά του VZV με υπεράνοση σφαιρίνη προφυλακτικά ή μετά από έκθεση. Στους ασθενείς αυτούς χορηγείται επίσης ακυκλογουανοσίνη για προφύλαξη από λοιμώξεις VZV. Κατά κανόνα, η νόσος είναι συμπτωματική, επομένως γίνεται παράλληλη χορήγηση αντιπυρετικών και αντισταμινικών. Υπάρχει απόλυτη αντένδειξη ασπιρίνης, καθώς ενοχοποιείται ως πιθανό αίτιο ανάπτυξης του συνδρόμου Reye.[2,3,10]

Πρέπει να φροντίζεται σχολαστικώς η καθαριότητα με καθημερινό πλύσιμο του σώματος του ασθενούς. Αν αναπτυχθεί δευτεροπαθής μικροβιακή λοίμωξη τότε χορηγείται και αντιβίωση. Ειδική αντιική θεραπεία με ακυκλοβίρη, πρέπει να χορηγείται σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, άτομα δηλαδή με χρόνια χορήγηση κορτικοειδών και σε νεογνά με συγγενή λοίμωξη.[10] Η ακυκλοβίρη πλέον θεωρείται φάρμακο εκλογής και χορηγείται κατά προτίμηση ενδοφλεβίως για 7 μέρες. Αντιική θεραπεία πρέπει να χορηγείται επίσης αν υπάρξει επιπλοκή εγκεφαλίτιδας ή πρωτοπαθούς πνευμονίας. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στην περίπτωση ανοσοκατεσταλμένων παιδιών, πρέπει να διακοπή η παράλληλη χορήγηση κυτταροστατικών, ενώ να συνεχίζεται η χορήγηση των κορτικοστεροειδών. [3,10]

Ακυκλοβίρη από το στόμα συνιστάται να χορηγείται θεραπευτικά σε άτομα που έχουν υψηλό κίνδυνο να ασθενήσουν βαριά από ανεμευλογιά, μέσα στο πρώτο 24ωρο από την εμφάνιση του εξανθήματος. Σε αυτή την ομάδα ανήκουν άτομα ηλικίας άνω των 13 ετών με εξαίρεση τις εγκύους, παιδιά μεγαλύτερα του ενός έτους με χρόνιο δερματικό ή πνευμονολογικό νόσημα όπως εκείνα που βρίσκονται σε χρόνια θεραπεία με σαλικυλικά, παιδιά που παίρνουν κορτικοστεροειδή για σύντομο χρονικό διάστημα ή με μορφή εισπνοών. Αποτελεί υπερβολή η χορήγηση ακυκλοβίρης σε όλους γενικώς τους πάσχοντες και κυρίως σε παιδιά, γιατί ο VZV προκαλεί νόσημα κατά κανόνα καλοηθέστατο και αυτοϊάσιμο, είναι υπαρκτός όμως ο κίνδυνος για ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών του VZV και του ιού του απλού έρπητα και υπάρχει επίσης και η πιθανότητα να προκληθεί ευδοκίμηση εκ νέου νόσησης από ανεμευλογιά και να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης έρπητα ζωστήρα.[1-3,10,13]

Συγγενής ανεμευλογιά

Η νόσηση της εγκύου από ανεμευλογιά στις πρώτες 20 εβδομάδες έχει ενοχοποιηθεί για γέννηση νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες, όπως ατροφία άκρων, μικροκεφαλία, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, καταρράκτης, δερματικές ουλές με κατανομή δερμοτομίου, υδρονέφρωση, στένωση ή ατρησία εντέρου και άλλα. Ο κίνδυνος εμβρυοπάθειας από τον VZV θεωρείται ότι είναι μικρός (1 – 2%) και γενικά δεν δικαιολογεί διακοπή κύησης. Πρέπει όμως το έμβρυο να παρακολουθείται

υπερηχογραφικά από την 20η εβδομάδα της κύησης, και στην περίπτωση που διαπιστωθεί ατροφία άκρου να συνιστάται διακοπή της κύησης γιατί η βλάβη αυτή συνδυάζεται συχνά με βλάβη του ΚΝΣ. (Ματσανιώτης, Καρπάθιος, & συνεργάτες) Η χορήγηση ακυκλοβίρης στην έγκυο που νοσεί, δεν είναι γνωστό αν προλαμβάνει τη νόσηση του εμβρύου και πρέπει να χορηγείται με γνώμονα μόνο τη βαρύτητα της νόσου της μητέρας. Η νόσηση της εγκύου μετά την 20η εβδομάδα δεν συνεπάγεται ιδιαίτερο κίνδυνο για το έμβρυο. Νόσηση τις εγκύου τις τελευταίες 5 μέρες πριν τον τοκετό και 2 μέρες μετά, έχει ως αποτέλεσμα την ενδομήτρια μόλυνση του εμβρύου το οποίο εκδηλώνει τη νόσο συνήθως την 5η έως 10η μέρα της ζωής. Στην περίπτωση αυτή δεν έχουν μεταφερθεί μέσω του πλακούντα στο έμβρυο ειδικές IgG γιατί παράγονται μετά την 5η μέρα της νόσου. Επιβάλλεται επομένως η χορήγηση VZIG (varicella zoster immune globulin, human/ υπεράνοση γ – σφαιρίνη) και σε περίπτωση εκδήλωσης της νόσου θεραπεία με ακυκλοβίρη.[1-3,10]

Έρπητας ζωστήρας

Μετά από νόσηση ανεμευλογιάς, ο VZV παραμένει στον οργανισμό σε λανθάνουσα κατάσταση στα γάγγλια και τα γαγγλιακά νεύρα. Μερικές φορές μετά από έντονα φυσικά ή συγκινησιακά ερεθίσματα ή μετά από εξασθένιση του ανοσοποιητικού συστήματος, ο ιός επαναδραστηριοποιείται και προκαλεί έρπητα ζωστήρα. Επίσης, έρπητα ζωστήρα μπορεί να προκαλέσει και η εκ νέου επαφή με τον VZV. Στην περίπτωση αυτή, η νόσος εκδηλώνεται συνήθως μετά από 2 βδομάδες από την επαφή με πάσχοντα από ανεμευλογιά ή έρπητα ζωστήρα. Ο έρπητας ζωστήρας επηρεάζει κυρίως τους ενήλικες, και συνήθως κάποιας προχωρημένης ηλικίας. Στην παιδική ηλικία συνήθως απαντάται συχνά σε ανοσοκατεσταλμένα παιδιά και σε αυτά που έχουν νοσήσει στην εμβρυϊκή, νεογνική ή βρεφική ηλικία.[2,3,10]



Εικόνες 8 – 9. Τυπική εμφάνιση έρπητα ζωστήρα.

Η νόσος αρχίζει με πόνο ποικίλης έντασης που εντοπίζεται ετερόπλευρα συνήθως σε ένα δερμοτόμιο. Συχνότερα προσβάλλονται τα δερμοτόμια που νευρώνονται από τα θωρακικά και οσφυϊκά νεύρα (Θ2 – Ο2) και από την 5η και 7η εγκεφαλική συζυγία. Όταν επηρεάζεται το οφθαλμικό νεύρο του τρίδυμου γαγγλίου, το εξάνθημα κατανέμεται μέσα στο δέρμα. Αυτό δύναται να προκαλέσει βλάβη σε μία συγκεκριμένη περιοχή στη μία πλευρά του μετώπου. Στο 50% των ασθενών υπάρχουν βλάβες στο μάτι.[3,10] Μετά από λίγες μέρες στη περιοχή που αλγεί εμφανίζεται κνησμώδες φυσαλιδώδες εξάνθημα. Η εμφάνιση των δερματικών στοιχείων διαρκεί περίπου μία βδομάδα. Οι φυσαλίδες σπάνε

και σχηματίζεται κρούστα, οι οποίες μετά από περίπου 7 μέρες φεύγουν. Κατά κανόνα υπάρχει σύστοιχη λεμφαδενίτιδα. Εκτός από τα τοπικά ευρήματα μπορεί να συνυπάρχουν συστηματικές εκδηλώσεις όπως πυρετός και κεφαλαλγία, συμπτώματα τα οποία είναι συχνότερα στα παιδιά. Η μεθερπητική νευραλγία, κυρίως σε ενήλικες, μπορεί να αποτελέσει συχνή επιπλοκή του ιού. Σε ανοσοκατεσταλμένα παιδιά οι δερματικές βλάβες μπορεί να εντοπίζονται σε περισσότερα δερμοτόμια, να γενικεύονται ή και να προσβάλλουν διάφορα όργανα. Ο οφθαλμικός έρπητας συχνά περιπλέκεται σε κερατίτιδα και ιρίτιδα. Έναν σπάνιο τύπο έρπητα ζωστήρα αποτελεί το σύνδρομο του Ramsay Hunt. Η μόλυνση είναι στη μεμβράνη του τυμπάνου και στον εξωτερικό ακουστικό πόρο, κάτι το οποίο μπορεί συχνά να οδηγήσει και σε νευρική παράλυση του προσώπου. [10]

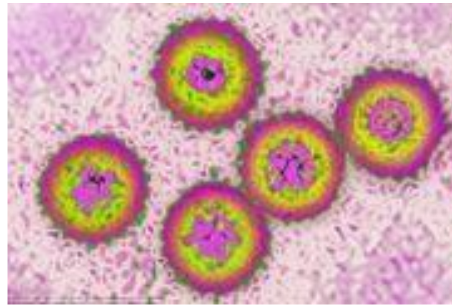
Σε παιδιά με φυσιολογικό ανοσολογικό υπόστρωμα ο έρπητας ζωστήρας αντιμετωπίζεται κυρίως με αναλγητικά φάρμακα. Αντιική θεραπεία γίνεται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και σε παιδιά με οφθαλμικό ή γενικευμένο έρπητα. Φάρμακο εκλογής θεωρείται η ακυκλοβίρη, συνήθως με ενδοφλέβια χορήγηση, για 7 με 10 μέρες. Η VZIG δεν έχει φαρμακευτικό αποτέλεσμα και τα κορτικοστεροειδή έχουν αμφίβολη αξία.[10]

Ο ζωστήρας, σε αντίθεση με την ανεμευλογιά, δεν μεταδίδεται με επαφή από ασθενείς με ανεμευλογιά ή ζωστήρα, αν και υπάρχει η πιθανότητα να προκληθεί ανεμευλογιά σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως σε παιδιά που δεν έχουν νοσήσει, τα οποία - μπορεί να την εκδηλώσουν όταν έλθουν σε επαφή με πάσχοντες. Βέβαια, καλό θα ήταν προληπτικά, για να αποφευχθεί τυχόν μετάδοση του ιού, να απομονώνονται οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς και αυτοί με γενικευμένο έρπητα ζωστήρα. Σε φυσιολογικά παιδιά με εντοπισμένο έρπητα αρκούν τα τοπικά μέτρα ασφαλείας.[10]

Για τη διάγνωση του έρπητα ζωστήρα, συνίσταται η ορολογική εξέταση, με δοκιμή σύνδεσης του συμπληρώματος. Σε αντίθεση με τις ενεργοποιήσεις του έρπητα, ο ζωστήρας συνήθως προκαλεί αύξηση στον τίτλο του αντισώματος. Επίσης, γίνεται και άμεση παρατήρηση τυπικών σωματιδίων του ιού του έρπητα στο υγρό των φυσαλίδων με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, μέθοδος για την άμεση επιβεβαίωση. Η απομόνωση του ιού επιχειρείται σπάνια.[1,3,10]

2.1.3 Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)

Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) είναι ένας κοινός ιός που ανήκει στην οικογένεια των ερπητοϊών. Είναι ο μεγαλύτερος και περισσότερο πολύπλοκος σε δομή παθογόνος DNA ιός. Έχει ένα μόνο ορότυπο που περιλαμβάνει πολλά στελέχη. Υπολογίζεται ότι 50 – 80% όλων των ενηλίκων έχει μολυνθεί με το CMV ιό, αλλά το ποσοστό ποικίλλει ανάλογα την περιοχή και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Η συχνότητα των ατόμων που μολύνονται από τον ιό CMV αυξάνεται με την ηλικία, και είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Στην Ελλάδα το ποσοστό των ατόμων που έχει αναπτύξει αντισώματα για τη νόσο, υπολογίζεται στο 90%.[2,3,10]



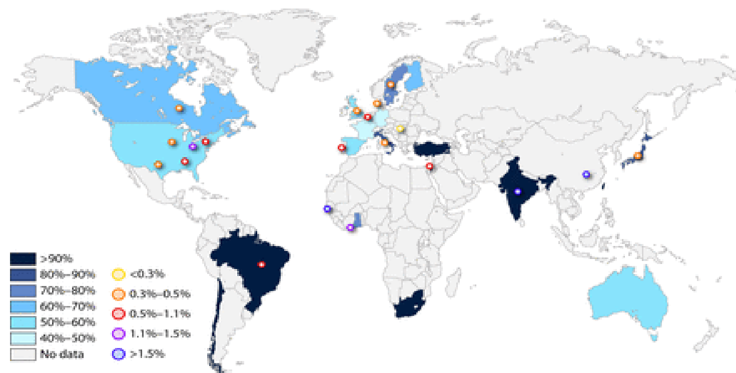
Εικόνα 10. Σωμάτια του ιού CMV σε μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού.

Ο CMV βρίσκεται στο σίελο, στα ούρα, στο αίμα, στο σπέρμα, στα κολπικά υγρά, στα κόπρανα και στο μητρικό γάλα των μολυσμένων ατόμων. Μεταδίδεται με στενή επαφή (φιλί, σεξουαλική επαφή), με μεταμόσχευση οργάνων από οροθετικό δότη, από τη μητέρα στο κύημα, είτε μέσω του πλακούντα (ενδομητρίως), είτε κατά τον τοκετό ή το θηλασμό και με σχετικά μικρή πιθανότητα, καθώς και με μετάγγιση μολυσμένου αίματος. Ο CMV άρχισε να μπαίνει στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος όταν μέσα στα τελευταία χρόνια διαπιστώθηκε, ότι προκαλεί βαριά και χωρίς καλή πρόγνωση νόσο σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως οι μεταμοσχευθέντες και οι πάσχοντες από AIDS. [3,10]

Η πρωτοπαθής λοίμωξη προκαλεί ιαιμία, που σε υγιείς ανθρώπους διαρκεί περίπου 14 ημέρες, ενώ σε ανοσοκατεσταλμένους περισσότερο. Στη συνέχεια, ο ιός CMV μολύνει λεμφοειδή κύτταρα, όπως τα λευκοκύτταρα και τα μακροφάγα. Έχει υπολογισθεί ότι περίπου το 15% των οροθετικών για τον ιό, τον μεταδίδουν μέσω μεταγγίσεων αίματος. 3 – 4 βδομάδες μετά την μόλυνση, ο ιός αρχίζει να αποβάλλεται στις εκκρίσεις, δηλαδή εντοπίζεται σε δάκρυα, σίελο, μητρικό γάλα, ούρα, κόπρανα, σπέρμα και τραχηλικά υγρά, για εβδομάδες, μήνες ή ακόμη και χρόνια. [3,10] Παιδιά με συγγενή ή περιγεννητική λοίμωξη αποβάλλουν τον ιό για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και έτσι αποτελούν σημαντική πηγή διασποράς του ιού. Αναζωπύρωση της λοίμωξης ή επαναμόλυνση με άλλο στέλεχος προκαλεί αποβολή του ιού εκ νέου. Στα άτομα με φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα δεν εμφανίζεται συνήθως κανένα σύμπτωμα. Ύστερα από την πρωτοπαθή λοίμωξη ο ιός συνήθως παραμένει εφ' όρου ζωής αλλά δε δίνει περαιτέρω συμπτώματα. (Ματσανιώτης, Καρπάθιος, & συνεργάτες) Τα συμπτώματα που μπορούν να εμφανισθούν είναι χαμηλός πυρετός, και μπορεί να ακολουθήσει λεμφαδενίτιδα και σημεία ηπατίτιδας. Στα ανοσοκατεσταλμένα άτομα όμως, ο ιός μπορεί να προσβάλλει πολλά όργανα και να εκδηλωθεί με λοιμώξεις, όπως πνευμονία, γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα, εγκεφαλίτιδα. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι και θανατηφόρες. [3,10]

Η δράση του CMV είναι ανοσοκατασταλτική. Μολύνει τα μακροφάγα με αποτέλεσμα να παρεμποδίζει την αντιγονοπαρουσίαση και την απελευθέρωση της IL1, καταστέλλει τα φυσικά κυτταροκτόνα, μειώνει την παραγωγή γ-IFN και επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία των βοηθητικών και των κατασταλτικών Τ λεμφοκυττάρων. Για τον αποτελεσματικό έλεγχο της λοίμωξης από CMV απαιτείται η φυσιολογική λειτουργία κυρίως του κυτταρικού αλλά και του χυμικού σκέλους του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε λοίμωξη της εγκύου από επαναμόλυνση ή αναζωπύρωση, η παρουσία αντισωμάτων δεν εμποδίζει τη μετάδοση του ιού στο έμβρυο, αποτρέπει όμως την πρόκληση βαριών κλινικών εκδηλώσεων και συγγενών ανωμαλιών. Εξάλλου, η ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων ορού αντισωμάτων βελτιώνει την πορεία της νόσου σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. [3,10]

Η διάγνωση γίνεται μέσα από την αναζήτηση αντισωμάτων έναντι του ιού, ή με αναζήτηση του DNA του ιού με τεχνικές PCR, σε δείγμα αίματος. Για τη διάγνωση προσβολής κάποιου οργάνου από τον ιό, μπορεί να απαιτούνται κατευθυνόμενες εξετάσεις, όπως βρογχοσκόπηση με λήψη δείγματος σε περίπτωση πνευμονίας. Η διάγνωση στα νεογνά επιτυγχάνεται ασφαλέστερα με την απομόνωση του ιού από τα ούρα τις πρώτες δύο βδομάδες της ζωής. Απομόνωση του ιού μετά το διάστημα αυτό μπορεί να οφείλεται σε επίκτητη λοίμωξη. Η συγγενής λοίμωξη μπορεί να διαγνωσθεί και με την ανεύρεση στα ούρα με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο των χαρακτηριστικών ιικών σωματιδίων του CMV. Στα νεογνά η αναζήτηση της ειδικής IgM υπολείπεται σε ευαισθησία και ειδικότητα της απομόνωσης του ιού στα ούρα. Η ανίχνευσή της όμως τις πρώτες δύο εβδομάδες θεωρείται αποδεικτική συγγενούς λοίμωξης με την προϋπόθεση ότι δεν ανιχνεύεται συγχρόνως ρευματοειδής παράγων. Η ανίχνευση της ειδικής IgG τις δύο πρώτες βδομάδες μπορεί να οφείλεται αποκλειστικά σε παθητική μεταφορά από την έγκυο. Αν όμως η συγκέντρωσή της παραμένει αμετάβλητη ή αυξάνεται τότε είναι ενδεικτικά συγγενούς λοιμώξεως. Στη συγγενή λοίμωξη μπορεί να παρατηρηθούν στις μεταφύσεις των μακρών οστών ωοειδείς ή επιμήκεις αραιωτικές ή πυκνωτικές ζωνώσεις. [1-4,9-10,13-23]



Εικόνα 11. Χάρτης εξάπλωσης του CMV

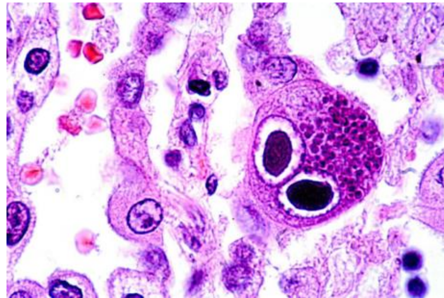
Επίκτητη λοίμωξη

Το στάδιο επώασης της νόσου όταν ο ιός μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο δεν είναι γνωστό. Όταν όμως ο ιός μεταδίδεται με μετάγγιση αίματος ή με μεταμόσχευση οργάνων, το στάδιο επώασης κυμαίνεται από 3 – 12 και από 4 – 16 εβδομάδες, αντίστοιχα. Η λοίμωξη στα φυσιολογικά παιδιά είναι συνήθως κατά 90% ασυμπτωματική. Η νόσος εκδηλώνεται ως ήπια ηπατίτιδα, ως διάμεση πνευμονία ή ως λοιμώδης μονοπυρήνωση, στην οποία όμως σπάνια ανευρίσκεται το χαρακτηριστικό επίχρισμα το οποίο προκαλεί στις αμυγδαλές η λοίμωξη από τον ιό Epstein – Barr.[2,3]

Βαριά συνήθως, είναι η νόσος που προκαλείται σε έδαφος ανοσοκαταστολής, ανεξάρτητα αν οφείλεται σε πρωτοπαθή λοίμωξη, επαναμόλυνση ή αναζωπύρωση παλαιότερης λοίμωξης και προσβάλλει τούς οφθαλμούς, τον εγκέφαλο, τους πνεύμονες, το πεπτικό σύστημα, τα επινεφρίδια και άλλα όργανα. Η χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, αρχικά συνήθως ετερόπλευρη, προβάλλει με περιορισμό του οπτικού πεδίου ή και μείωση της οπτικής οξύτητας. Η προσβολή του Κ.Ν.Σ. εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, μεταβολή της συμπεριφοράς, υπνηλία, σύγχυση και διαταραχή του επιπέδου συνείδηση Η προσβολή του αναπνευστικού συστήματος εκδηλώνεται συνήθως ως διάμεση ή

σπανιότερα ως διάσπαρτη οζώδης πνευμονία με ξερό βήχα και προοδευτικά επιδεινούμενη αναπνευστική δυσχέρεια. Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης είναι φτωχά. Ο CMV προσβάλλει επίσης το πεπτικό σύστημα και προκαλεί οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα με ή χωρίς έλκη, κολίτιδα, ηπατίτιδα και σπάνια χολοκυστίτιδα. Σε κάποιες περιπτώσεις ενδέχεται να προκληθούν σαν επιπλοκές αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενική πορφύρα, μυοκαρδίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, πολυνευρίτιδα.[2, 3,10]

Η διάγνωση μπορεί να επιτευχθεί είτε με απομόνωση του ιού στο αίμα ή τις εκκρίσεις – είναι ισχυρή ένδειξη αλλά όχι απόδειξη ενεργού νόσου – είτε με ανεύρεση στα ούρα των τυπικών ιικών σωματιδίων του CMV με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Επιτυγχάνεται μόνον αν ο ιός αφθονεί στα ούρα και είναι απλώς ένδειξη για ενεργό νόσο. Επίσης, μπορεί να γίνει ανίχνευση αντιγόνου του ιού με φθορίζοντα μονοκλωνικά αντισώματα ή του DNA του ιού με DNA ανιχνευτές. Η ανίχνευσή τους στους ιστούς θεωρείται αποδεικτική ενεργού νόσησης. Οι μέθοδοι αυτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για τη διάγνωση της νόσου σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Μία άλλη διαγνωστική μέθοδος είναι η ανεύρεση κυττάρων με μεγαλοκυτταρικά έγκλειστα σε ιστολογική ή κυτταρολογική εξέταση. Τα χαρακτηριστικά αυτά κύτταρα είναι μεγάλα και περιέχουν μεγάλο, κεντρικό, βασεόφιλο ενδοπυρηνικό έγκλειστο. Η ανεύρεσή τους στους ιστούς θεωρείται παθογνωμονική ενεργού νόσου, με το μόνο αρνητικό να είναι η μειωμένη ευαισθησία της μεθόδου. Τέλος, γίνονται και ορολογικές εξετάσεις. Η ειδική IgM ανιχνεύεται 2 εβδομάδες μετά την εκδήλωση της νόσου και για 6 – 9 μήνες. Η ειδική IgG ανιχνεύεται σε 2 – 6 εβδομάδες μετά την εκδήλωση της νόσου. Η ανεύρεση ειδικών IgM αντισωμάτων, η ορομετατροπή ή ο τετραπλασιασμός του τίτλου των ειδικών IgG αντισωμάτων, είναι οι καλύτεροι δείκτες πρωτοπαθούς λοίμωξης σε μη ανοσοκατεσταλμένα άτομα.[12,16,17,21,22]



Εικόνα 12. Ανεύρεση κυττάρων με μεγαλοκυτταρικά έγκλειστα σε ιστολογική ή κυτταρολογική εξέταση. Χαρακτηριστική είναι η εικόνα με «μάτια κουκουβάγιας» κατά τον εντοπισμό του ιού.

Για την πρόληψη από τον κυτταρομεγαλοϊό, υπάρχουν εμβόλια με εξασθενημένους ιούς που υποστηρίζεται ότι προκαλούν ικανοποιητική αντισωματική απάντηση με ασήμαντες ανεπιθύμητες ενέργειες. Έχουν χρησιμοποιηθεί σε επίνοσους ασθενείς υποψήφιους για μεταμόσχευση. Δεν συνιστώνται για γενικότερη εφαρμογή γιατί ο ιός παραμένει στον οργανισμό σε λανθάνουσα κατάσταση και δεν έχει αποκλεισθεί η ογκογόνος δράση του. Πρόωρα βρέφη, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς και έγκυες πρέπει να μεταγγίζονται με αίμα από οροαρνητικούς δότες ή αν αυτό δεν είναι δυνατόν με αίμα

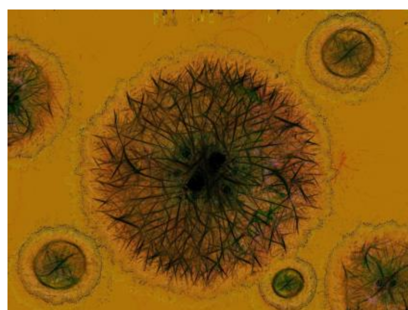
από το οποίο έχουν απομακρυνθεί τα λευκά αιμοσφαίρια. Στις μεταμοσχεύσεις πρέπει να χρησιμοποιούνται μοσχεύματα από οροαρνητικούς δότες αυστηρά. [3,10,12]

Σε ανοσοκατεσταλμένα νοσούντα άτομα έχουν αναφερθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα με τη χρήση της gansiclovir. Η χρήση της και μάλιστα σε συνδυασμό με υπεράνοση γ - σφαιρίνη φαίνεται ότι βελτιώνει την πρόγνωση. Σε αποτυχία της gansiclovir χορηγείται foscarnet. [3,10] Όσον αφορά τη πρόγνωση για τη πορεία της λοίμωξης, σε φυσιολογικά άτομα είναι άριστη ενώ σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς είναι βαριά. Ο CMV ευθύνεται για τύφλωση ή θάνατο στο 25% των ασθενών με AIDS και αποτελεί τη συχνότερη λοιμώδη αιτία θανάτου στους ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού. Επίσης επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία του μοσχεύματος σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Η χορήγηση κυκλοσπορίνης αντί κυτταροστατικών, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, η οποία επηρεάζει λιγότερο τα φυσικά κυτταροκτόνα και πιθανόν και τα ειδικά κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα, περιόρισε τη συχνότητα βαριάς νόσου από CMV.[3,7,10,19,20,24]

2.1.4 Ιός Epstein – Barr

Ο ιός Epstein-Barr (EBV) ανήκει στην ομάδα των Ερπητοϊών (Human Herpes Virus 4, HHV 4) και είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της **λοιμώδους μονοπυρήνωσης**. Ο τρόπος μετάδοσης του είναι μέσω της άμεσης επαφής των βλεννογόνων με το σάλιο μολυσμένου ασθενή αλλά και μέσω της σεξουαλικής επαφής. Μεταδίδεται επίσης με προϊόντα του αίματος. Αντιγράφεται στα επιθηλιακά κύτταρα του στοματοφάρυγγα ή του τραχήλου και στη συνέχεια εισέρχεται στα Β λεμφοκύτταρα όπου συνεχίζει να πολλαπλασιάζεται. Αυτό οδηγεί στην κλινική εικόνα της μονοπυρήνωσης (**νόσος του φιλιού ή νόσος Pfeiffer**).

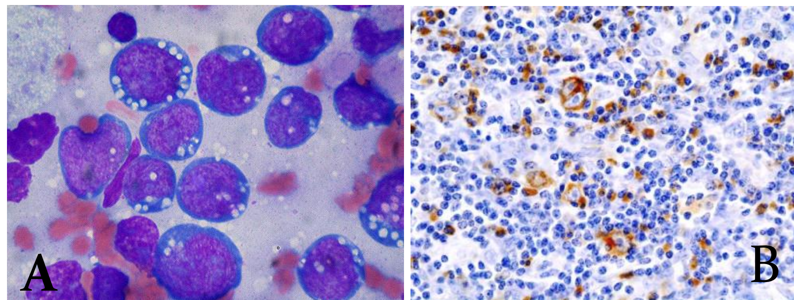
Μετά από μια περίοδο επώασης 4 έως 8 εβδομάδων, περίοδος συντομότερη αν ο ιός μεταδίδεται μέσω μετάγγισης, εμφανίζονται τα σημεία και συμπτώματα της νόσου που περιλαμβάνουν κακουχία, ανορεξία, ρίγη, πυρετό, αυχενική λεμφαδενοπάθεια, φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, θρομβοπενική πορφύρα, σπληνομεγαλία, ηπατίτιδα, νόσος Guillain – Barré, πολυαρθρίτιδα, ενώ εργαστηριακά εμφανίζεται άτυπη λεμφοκυττάρωση στη γενική αίματος. Βέβαια, η πλειοψηφία των λοιμώξεων από τον ιό Epstein – Barr ακολουθούν ασυμπτωματική πορεία ή με πολύ ήπια συμπτώματα. [2,3,10]



Εικόνα 13. Ιικό σωμάτιο EBV

Ο ιός Epstein – Barr μπορεί να παραμείνει σε λανθάνουσα κατάσταση μέσα στα Β λεμφοκύτταρα και μπορεί να τα οδηγήσει σε τροποποίηση και εξαλλαγή τους προς

καρκινικά. Ο ιός Epstein – Barr έχει ενοχοποιηθεί για λεμφώματα (συμπεριλαμβανομένου των λεμφωμάτων Burkitt και Hodgkin's), ρινοφαρυγγικά καρκινώματα και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς έχει συνδεθεί με εμφάνιση λεμφοϋπερπλαστικών συνδρόμων.[6,10,25-30]



Εικόνα 14. Χαρακτηριστικές εικόνες: Α. λεμφώματος Burkitt. Φαίνονται και τα ανοσοχρωματισμένα με ιωσίνη - αιματοξυλίνη ιικά σωμάτια του ιού Epstein-Barr. B. λεμφώματος Hodgkin's μετά από ανοσοχρωματισμό με αντίσωμα CD30.

Προς το παρόν δεν υπάρχει εμβόλιο που να προλαμβάνει την μόλυνση από τον ιό EBV, αλλά ήδη ορισμένα εμβόλια βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης.[31] Δεν είναι επίσης ακόμη ξεκάθαρο – αλλά μπορεί να γίνει στο μέλλον – πόσα περιστατικά των επτά παραπάνω αυτοάνοσων παθήσεων σχετίζονται με τη μόλυνση από τον ιό. Είναι πιθανό ότι η επίδραση του ιού EBV ποικίλλει από ασθένεια σε ασθένεια. Στον ερυθηματώδη λύκο και στην πολλαπλή σκλήρυνση πιθανώς ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων ασθενών οφείλονται στον ιό, αλλά δεν είναι ακόμη σίγουρο ποιο μπορεί να είναι το ποσοστό για τις άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Από την άλλη, η μόλυνση από τον ιό EBV δεν είναι ο μόνος παράγοντας που συμβάλλει στην εκδήλωση των επτά αυτοάνοσων παθήσεων. Πολλά άλλα γονίδια, που δεν αλληλοεπιδρούν με τις πρωτεΐνες του ιού, αυξάνουν τον γενετικό κίνδυνο γι' αυτές.[32]

Τα αντισώματα που μετρούνται έναντι του ιού Epstein-Barr είναι τέσσερα διαφορετικά: IgM και IgG VCA, IgG EA και IgG EBNA. Η μέτρηση των συγκεκριμένων αντισωμάτων είναι χρήσιμη στη διάκριση της πρόσφατης πρωτοπαθούς λοίμωξης, της οξείας λοίμωξης, της αναζωπύρωσης και της παλαιάς ανενεργούς λοίμωξης. Το πυρηνικό αντιγόνο περιλαμβάνει τους τύπους 1-6. Το πρώιμο αντιγόνο, ανάλογο με το είδος του ανοσοφθορισμού που εμφανίζει, διακρίνεται στους τύπους D (Diffuse) και R (Restricted). [3,10,12]

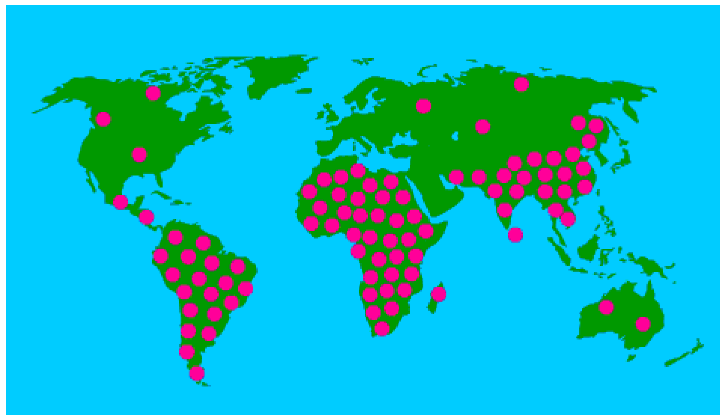
Σε πρωτοπαθή λοίμωξη τα IgM αντισώματα ανιχνεύονται από τις πρώτες μέρες τις νόσου για 1 – 3 μήνες και επανεμφανίζονται σε αναζωπυρώσεις της λοίμωξης. Ψευδώς ανιχνεύονται όταν συνυπάρχει ρευματοειδής παράγων. Εξάλλου σε 30% των περιπτώσεων λοιμώδους μονοπυρήνωσης από EBV με θετικά IgM αντικαψιδικά αντισώματα, ανιχνεύονται και IgM αντισώματα κατά του CMV. Στη περίπτωση αυτή επειδή ο CMV μπορεί να προκαλέσει λοιμώδη μονοπυρήνωση, η απόδοση της λοίμωξης στον EBV στηρίζεται στον έλεγχο των άλλων ειδικών αντισωμάτων κατά του ιού. Κατά την εκδήλωση της νόσου που προκαλεί η πρωτοπαθής λοίμωξη, τα IgG VCA συνήθως

φτάνουν στον υψηλότερο τίτλο τους και στη συνέχεια μειώνονται αλλά ανιχνεύονται σε όλη τη ζωή. [3,10]

Αύξηση του τίτλου των IgG VCA προκαλείται και σε αναζωπυρώσεις της λοίμωξης. Η ανεύρεση επομένως υψηλού τίτλου IgG VCA δεν είναι διαγνωστική πρωτοπαθούς λοίμωξης. Στην απίθανη περίπτωση επανελέγχου όπου βρίσκεται τετραπλασιασμός του τίτλου τους, η διάγνωση της ενεργού πρωτοπαθούς λοίμωξης τίθεται με σχετική ασφάλεια. Αντισώματα IgG EA αναπτύσσονται σε υψηλό ποσοστό, τόσο στη πρωτοπαθή όσο και στην υποτροπιάζουσα λοίμωξη. Απουσιάζουν όμως σε 10 – 20% των ασθενών με πρωτοπαθή λοίμωξη. Η αντισωματική απάντηση συνήθως στρέφεται κατά του D στοιχείου. Τα IgG EA αντισώματα μπορεί να ανιχνεύονται για μήνες ή χρόνια μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη και συνεπώς η παρουσία τους δεν αποδεικνύει πρόσφατη λοίμωξη. [3,10,12]

Τα IgG EBNA αντισώματα συνήθως εμφανίζονται αρκετές εβδομάδες ή μήνες μετά την έναρξη της λοιμώδους μονοπυρήνωσης και παραμένουν για όλη τη ζωή. Η απουσία επομένως IgG EBNA σε συνδυασμό με την ανίχνευση άλλων ειδικών αντισωμάτων του EBV, υποδηλώνει πρόσφατη λοίμωξη. [3,10,12]

Ο EBV προσβάλλει συχνά τα παιδιά. Στις αναπτυσσόμενες χώρες 80 – 90 % των παιδιών έχουν μολυνθεί μέχρι την ηλικία των 5 χρόνων. Παρόμοια ποσοστά αναφέρονται και στις χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου τάξεις των ανεπτυγμένων χωρών. Αντίθετα, στις τάξεις υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου η μόλυνση καθυστερεί. Μέχρι την ηλικία των 5 χρόνων έχουν ανοσοποιηθεί 20% περίπου των παιδιών, ελάχιστα όμως είναι τα άτομα που δεν έχουν ανοσοποιηθεί μέχρι την ενηλικίωσή τους. Για τη μόλυνση των παιδιών, συχνά ευθύνεται η αναζωπύρωση λοίμωξης σε άτομο του οικογενειακού τους περιβάλλοντος. [3,10,24]



Εικόνα 15. Χάρτης με την εξάπλωση του EBV

Λοιμώδης μονοπυρήνωση

Απαντάται κυρίως σε ενήλικες, εφήβους και σπανιότερα σε βρέφη. Η λοιμώδης μονοπυρήνωση είναι κλινική συνδρομή που οφείλεται κατά κύριο λόγω στον EBV (90%) αλλά και στον κυτταρομεγαλοϊό, ερπητοϊό 6, HIV, αδενοϊούς, ιό της ερυθράς, παρβοϊό B19, ιούς της ηπατίτιδας και το τοξόπλασμα. [2,3,10]

Συνήθως προηγείται ένα πρόδρομο στάδιο με διάρκεια περίπου 10 – 15 ημερών και περιλαμβάνει δυσθυμία, αίσθημα κόπωσης, κεφαλαλγία, ναυτία και κοιλιακά άλγη. Η κύρια συνδρομή χαρακτηρίζεται από πυρετό, κακουχία, μυαλγίες, φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, λεμφαδενοπάθεια, διόγκωση ήπατος και σπλήνα και οίδημα σε πρόσωπο ή μόνο στα βλέφαρα. Ο πυρετός (38^o – 40^o C) διαρκεί 1 – 2 εβδομάδες και μπορεί να συνοδεύεται από ρίγος. Οι αμυγδαλές είναι διογκωμένες και συνήθως καλύπτονται από λευκωπό επίχρισμα. Συχνά στο βλεννογόνο της μαλακής υπερώας υπάρχει πετεχειώδες εξάνθημα ανάλογο με εκείνο που απαντάται σε στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις του φάρυγγα. Το εξάνθημα εμφανίζεται μετά από σχεδόν μία βδομάδα, σε αντίθεση με της στρεπτοκοκκικής αμυγδαλίτιδας που αποτελεί αρχική εκδήλωση της νόσου. [3,10,12]

Η διόγκωση των λεμφαδένων είναι συμμετρική, αρχικά αφορά τον τράχηλο και στη συνέχεια μπορεί να γενικευθεί. Οι λεμφαδένες είναι ανώδυνοι ή ελαφρώς επώδυνοι και το δέρμα που τους καλύπτει δεν έχει φλεγμονή. Γενικευμένο εξάνθημα, ποικίλης μορφής εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 10%. Στην περίπτωση όπου εκ λάθους γίνει χορήγηση αμπικιλλίνης, εξάνθημα εμφανίζεται σε ποσοστό 90%.[2,3,10]

Εικόνα 16. Τι είναι η μονοπυρήνωση;



Εικόνα 17. Συμπτώματα και θεραπεία λοιμώδους μονοπυρήνωσης

Επιπλοκές έχουν επισημανθεί ότι συμβαίνουν σε περίπου 20% των ασθενών και εκδηλώνονται κυρίως κατά την οξεία φάση της ασθένειας ή ακολουθούν την ύφεσή της. Κάποιες φορές όμως προηγούνται ή κυριαρχούν στην κλινική εικόνα, με αποτέλεσμα να διαφεύγει η διάγνωση της βασικής νόσου. Τα παιδιά, σε σχέση με τους ενήλικες, εμφανίζουν συχνότερα απόφραξη των ανώτερων αναπνευστικών οδών, νευρολογικές επιπλοκές και θρομβοπενική πορφύρα, ενώ σπανιότερα ίκτερο (3%) και ρήξη του σπλήνα (0,1 – 0,2%). [2,3,10]

Η απόφραξη των αεροφόρων οδών οφείλεται στη φλεγμονή και υπερτροφία του λεμφικού ιστού του δακτυλίου του Waldeyer και της παρακείμενης περιοχής. Οι νευρολογικές και ψυχικές επιπλοκές αποδίδονται στην προσβολή του ΚΝΣ από τον ίδιο τον ιό. Η θρομβοπενία οφείλεται στην παραγωγή αντιαιμοπεταλειακών αντισωμάτων και σε καταστροφή των αιμοπεταλίων στον διογκωμένο σπλήνα. Σε ανοσολογικό μηχανισμό οφείλεται επίσης η αιμολυτική αναιμία και η ουδετεροπενία. [10,24]

Πίνακας 1. Επιπλοκές λοιμώδους μονοπυρήνωσης[10]

Αναπνευστικές	Απόφραξη ανώτερων αναπνευστικών οδών, διάμεση πνευμονία
Νευρολογικές	Μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, μυελίτιδα, περιφερική πάρεση προσώπου, ψύχωση, σύνδρομο Guillain – Barré
Αιματολογικές	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, απλαστική αναιμία
Πεπτικές	Ηπατίτιδα, ρήξη σπληνός, παγκρεατίτιδα
Κυκλοφορικές	Μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα
Νεφρικές	Νεφρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο
Αισθητηριακές	Οπτική νευρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, κώφωση
Γεννητικές	Ορχίτιδα
Λοιμώξεις	Σηψαιμία, περιαμυγδαλικό απόστημα, υποτροπιάζουσα φαρυγγοαμυγδαλίτιδα
Ανοσολογικές	Φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο

Μόνο η απομόνωση και ταυτοποίηση του EBV από το σίελο, τα λεμφοκύτταρα του αίματος, των λεμφαδένων και των άλλων λεμφοειδικών οργάνων ή από το μυελό των οστών δεν αποδεικνύει τη σύνδεσή του με τη λοίμωξη, αφού ο ιός έχει την ικανότητα να λαθροβιώνει. Εξάλλου, η βλαστική μεταμόρφωση των Β λεμφοκυττάρων in vitro δεν προκαλείται μόνο στην πρωτοπαθή αλλά και στην υποτροπιάζουσα λοίμωξη. Μόνο αν παράλληλα βρεθούν και χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις οι οποίες προκαλούνται εξαιτίας του ιού σε κύτταρα εκπλύματος του στοματοφάρυγγα, διασφαλίζεται η διάγνωση της πρωτοπαθούς λοίμωξης.[2,3,10] Η λοιμώδης μονοπυρήνωση από τον EBV πρέπει να υπόκειται σε διαφορική διάγνωση από τη λοιμώδη μονοπυρήνωση που προκαλείται από άλλους ιούς όπως ο CMV, ο HIV, το τοξόπλασμα και η στρεπτοκοκκική φαρυγγοαμυγδαλίτιδα. Η απουσία γενικευμένης λεμφαδενικής και ηπατοσπληνικής διόγκωσης, όπως επίσης και πρώιμης εμφάνισης του εξανθήματος στη μαλακή υπερώα, καθιστούν εύκολη τη διαφορική διάγνωση. [2,3,10]

Η αντιμετώπιση της ασθένειας γίνεται, συνήθως, βάσει συμπτωμάτων. Ο βαθμός περιορισμού των δραστηριοτήτων καθορίζεται από τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας. Για ένα μήνα περίπου πρέπει να αποφεύγονται βίαια παιχνίδια για τα παιδιά και ενασχολήσεις γενικά στους ενήλικες, ιδιαίτερα αν ο σπλήνας είναι διογκωμένος ή ευαίσθητος στη ψηλάφηση. Σε ασθενείς χωρίς επιπλοκή, δεν συνίσταται η χορήγηση κορτικοστεροειδών. Όταν όμως υπάρχει σημαντική απόφραξη αεραγωγών, είναι απαραίτητη η χορήγησή τους με άμεσα ευνοϊκό αποτέλεσμα. Μέχρι τώρα, οι γνώμες διίστανται για τη χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με επιπλοκές από το ΚΝΣ ή άλλα συστήματα. Σε περίπτωση που η απόφραξη των αεροφόρων οδών δεν υποχωρεί με χορήγηση κορτικοστεροειδών, κρίνεται απαραίτητη η διασωλήνωση. [3,10] Η λοιμώδης μονοπυρήνωση είναι καλοήθης νόσος και αυτοϊάται. Σπανιότατα μόνο προκαλεί θάνατο που οφείλεται σε νευρολογική συνδρομή, ρήξη σπληνός, δευτεροπαθή μικροβιακή λοίμωξη, ηπατική ανεπάρκεια ή μυοκαρδίτιδα. [10,24]

Χρόνια λοίμωξη από τον ιό Epstein – Barr

Έχουν περιγραφεί δύο μορφές χρονίζουσας λοίμωξης από τον EBV. Η πρώτη μορφή χαρακτηρίζεται από φαρυγγοαμυγδαλίτιδα με ή χωρίς επίχρισμα που διαρκεί 3 – 10 μέρες και υποτροπιάζει ανά 3 με 4 εβδομάδες. Η φαρυγγοαμυγδαλίτιδα μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κακουχία, υπνηλία, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, μυαλγίες και αρθραλγίες. Η δεύτερη μορφή χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και παρατηρείται κυρίως σε εφήβους. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις ανάλογες με αυτές της προηγούμενης μορφής, δεν είναι όμως ποτέ ελεύθεροι συμπτωμάτων. Η σύνδεση της κλινικής αυτής συνδρομής με τον EBV αμφισβητείται. Εξάλλου ανάλογη συνδρομή έχει αποδοθεί και στον CMV, σε Coxsackie B, το τοξόπλασμα και το μυκόπλασμα της πνευμονίας. [2,3,10]

Φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο

Κληρονομείται με υπολειπόμενο φυλοσύνδετο χαρακτήρα. Η βλάβη βρίσκεται σε γονίδιο του Χ χρωμοσώματος. Η διαταραχή εκδηλώνεται μετά από πρωτοπαθή λοίμωξη από EBV. [3,10] Το σύνδρομο προβάλλει, συνήθως, ως βαριά θανατηφόρος λοιμώδης μονοπυρήνωση (75%) και σπανιότερα ως νεοπλασία του λεμφικού ιστού ή

υπογαμμασφαιριναιμία. Η διάκριση μεταξύ αυτών των κλινικών τύπων δεν είναι πάντα ευχερής, γιατί αρκετοί ασθενείς με βαριά θανατηφόρο λοιμώδη μονοπυρήνωση έχουν παράλληλα μυελική απλασία (25%), λέμφωμα (15%) ή υπογαμμασφαιριναιμία (10%).[3,10]

Η βαριά θανατηφόρος λοιμώδης μονοπυρήνωση προβάλλει με υψηλό πυρετό, ίκτερο και ηπατοσπληνική διόγκωση. Στις τυπικές περιπτώσεις ο θάνατος επέρχεται σε 2 με 3 εβδομάδες, συνήθως από ηπατική ανεπάρκεια και μερικές φορές από αιμορραγία, σηψαιμία ή κεραυνοβόλο λέμφωμα.[3,10] Η διάγνωση της λοίμωξης από τον ιό EBV συνήθως είναι εύκολη, αφού βρίσκονται θετικά IgM, IgG VCA και IgG EA. Επιπλέον, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και των άτυπων λεμφοκυττάρων είναι αυξημένος. Οι ασθενείς αυτοί πριν από τη λοίμωξη με τον EBV δεν έχουν αναγνωρίσιμη, τουλάχιστον, διαταραχή της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας. Πιθανολογείται, ότι η λοίμωξη από τον EBV προκαλεί ανώμαλη απάντηση του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας με αποτέλεσμα την κυτταρόλυση λεμφικών και μη λεμφικών ιστών.[3,10] Θεραπευτικά έχουν χρησιμοποιηθεί, χωρίς όμως αποτέλεσμα, μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών, αντιθυμική σφαιρίνη, κυτταροστατικά και ακυκλοβίρη. Είναι δυνατή η προγεννητική διάγνωση της διαταραχής.[3,10,20,23,24,32-35]

Ιογενές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

Είναι σπάνια συνήθως θανατηφόρα συνδρομή. Παρατηρείται κυρίως σε βρέφη και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Αιτιολογικά έχει συνδεθεί εκτός από τον EBV και με άλλους ερπητοϊούς και αδενοϊούς. Η παθογένεια δεν έχει, μέχρι στιγμής, διευκρινισθεί. Στα συμπτώματα ανήκει ο πυρετός, η λεμφαδενοπάθεια, ο ίκτερος και η ηπατοσπληνική διόγκωση.[3,10] Χαρακτηριστικό αιματολογικό εύρημα αποτελεί η φαγοκυττάρωση έμμορφων στοιχείων του αίματος από ώριμα ιστιοκύτταρα στο μυελό και άλλα όργανα, όπως λεμφαδένες, ήπαρ και σπλήνα. Παραλλήλως διαπιστώνονται πανκυτταροπενία, διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται από την οικογενή ερυθροφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση και άλλα νοσήματα, στα οποία παρατηρείται αιμοφαγοκυττάρωση, όπως είναι η μονοκυτταρική λευχαιμία, η ερυθρολευχαιμία και η κακοήθης αναιμία.[3,10,20,23,24,32-35] Θεραπευτικά έχουν χρησιμοποιηθεί η σπληνεκτομή, η ακτινοβολία, η ακυκλοβίρη και κυτταροστατικά.[3,10,20,23,24,32-35]

Ογκογένεση

Επιδημιολογικά δεδομένα, ορολογικά ευρήματα και η απομόνωση του EBV ή και η ανίχνευση του γονιδιώματος ή αντιγόνων του σε ιστοκαλλιέργειες κυττάρων κακοηθών όγκων, όπως στο λέμφωμα Burkitt και ο καρκίνος του ρινοφάρυγγα, συνδέουν τον ιό με ογκογένεση. Σημειώνεται ότι στον καρκίνο του ρινοφάρυγγα ο έλεγχος του τίτλου αντισωμάτων έναντι του ιού, με IgA αντικαψιδικά αντισώματα, χρησιμεύει για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο EBV επάγει την ογκογένεση, βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση. Ο κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασίας είναι μεγαλύτερος σε άτομα με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ανοσολογική ανεπάρκεια. Επίσης, φαίνεται να σχετίζεται η εμφάνιση καρκίνου ρινοφάρυγγα, λεμφώματος Burkitt και άλλου τύπου καρκίνου, με έκθεση στον ιό κατά την περιγεννητική περίοδο.[3,10,18,20,23,24,32-37]

3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΙΩΝ

ΑΝΤΙΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η παρασκευή και κυκλοφορία φαρμάκων δραστικών κατά των ιών επιβραδύνθηκε, γιατί μέχρι και πριν από λίγα χρόνια η εργαστηριακή διάγνωση των ιώσεων καθυστερούσε και ετίθετο στη φάση κατά την οποία είχε ήδη αρχίσει να μειώνεται ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των ιών και είχε συντελεστεί πλέον η ιστική βλάβη. Η παράκαμψη των δυσχερειών για πρώιμη εργαστηριακή διάγνωση και η κατασίγαση με την πάροδο του χρόνου του υπέρμετρου φόβου για τους κινδύνους που συνεπάγεται η χρήση των αντιικών φαρμάκων, κατέστησαν δυνατή την παρασκευή και κυκλοφορία σημαντικού αριθμού τους τις τρεις τελευταίες δεκαετίες. Τα αντιικά φάρμακα οφείλουν τη δράση τους στην αναστολή της σύνθεσης πυρηνικού οξέος από τους ιούς. Αυτό επιτυγχάνεται με αναστολή της δράσεως ενζύμων των ιών (DNA πολυμεράση, κινάση θυμιδίνης, ριβονουκλεοτιδική αναγωγάση, ανάστροφη μεταγραφάση και πρωτεάση) ή με ενσωμάτωση του αντιικού φαρμάκου στο γενετικό τους υλικό. (Ματσανιώτης, Καρπάθιος, & συνεργάτες) Οι περισσότεροι αναστολείς είναι συνθετικά πυρηνικά παράγωγα, που με τη δράση των κινασών των κυττάρων του ξενιστή ή και των ιών φωσφορυλιώνονται σε δραστικές ουσίες.[38,39] Στα αντιικά φάρμακα περιλαμβάνονται:

1. **Zidovudine Azidothymidine (AZT)**
2. **Zalcitabine (Dideoxycytidine: DDC)**
3. **Βιδαραβίνη (vidarabine)**
4. **Foscarnet**
5. **Αμανταδίνη (amantadine)**
6. **Ριμανταδίνη (rimantadine)**
7. **Ιντερφερόνες**
8. **Ριβαβιρίνη (ribavirin – virazole)**
9. **Ακυκλοβίρη (acyclovir – zovirax)**

Είναι συνθετικό παράγωγο του πουρινικού νουκλεοτιδίου. Μετά τη φωσφορυλίωσή του αναστέλλει την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό του ιού του απλού έρπητα (HSV) αλλά και άλλων ερπητοϊών, όπως του έρπητα ζωστήρα. Επειδή η ακυκλοβίρη δεν είναι λιπόφιλη, υπολείπεται ελαφρά σε δραστικότητα στην ερπητική εγκεφαλίτιδα.[3,10,38,39] Η κάθαρση του φαρμάκου γίνεται κατά 80 – 90% στους νεφρούς και κατά το υπόλοιπο ποσοστό στο ήπαρ. Έχει αναφερθεί ανθεκτικότητα του HSV στην ακυκλοβίρη, αλλά μόνο σε άτομα με υποκείμενο ανοσολογικό έλλειμα, συγγενές ή επίκτητο (π.χ. AIDS). Η ακυκλοβίρη έχει μικρή τοξικότητα, γιατί τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού παράγουν μικρή μόνο ποσότητα θυμιδίνης - κινάσης. Η αντιική δράση της εκδηλώνεται σε πυκνότητα 3000 φορές μικρότερη απ' αυτήν που βλάπτει τις λειτουργίες των κυττάρων του ασθενούς. [3,10,38,39]

Γενικά το φάρμακο γίνεται καλά ανεκτό και δεν προκαλεί τοξικά φαινόμενα. Μερικές φορές προκαλεί ναυτία και εμέτους. Αν υπάρχει νεφρική ή ηπατική βλάβη πρέπει να μειώνεται η δόση και να παρακολουθείται η στάθμη του φαρμάκου στον ορό του αίματος. Επειδή σε συστηματική νόσο μπορεί να προσβληθούν από τον ιό οι νεφροί και το ήπαρ, πρέπει κάθε δύο μέρες να ελέγχονται η ουρία, η κρεατινίνη και οι τρανσαμινάσες του ορού. Ανάλογα με τη μορφή της νόσου δίδεται από το στόμα ή ενδοφλέβια. Ειδικά για την εγκεφαλίτιδα, αμφισβητείται η επάρκεια του 10ήμερου θεραπευτικού σχήματος και από πολλούς συνιστάται να χορηγείται για 2 εβδομάδες. [3,10,38,39]

10. Gansiclovir

Χημικά μοιάζει με την ακυκλοβίρη και δρα κυρίως κατά του μεγαλοκυτταροϊού. Χορηγείται σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα που έχουν λοίμωξη από CMV, απειλητική για τη ζωή ή την όραση (πνευμονία, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα). Συνήθως χορηγείται ενδοφλέβια. Σε νεφρική ανεπάρκεια ελαττώνεται η δόση του. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι η καταστολή του μυελού, που είναι ισχυρότερη όταν συγχορηγείται και zidovudine (AZT). [3,10,38,39]

4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

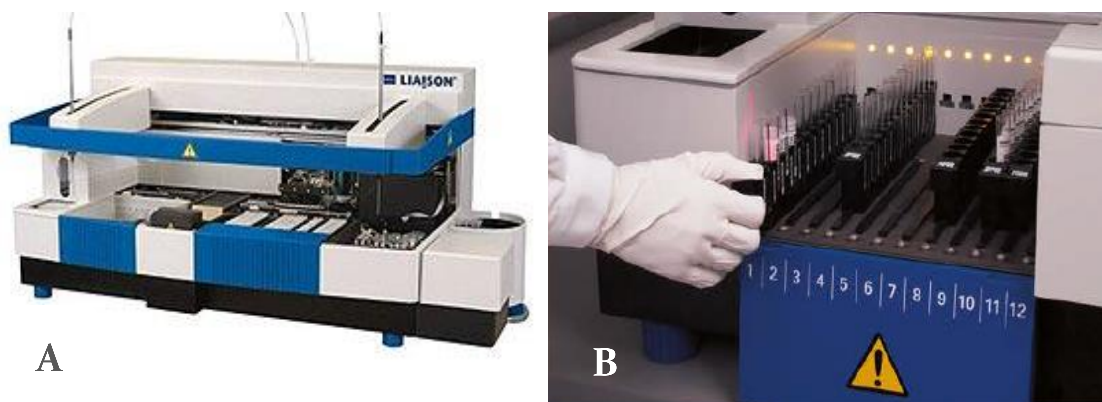
Με βάση τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο ιός Epstein–Barr και όλοι οι συσχετιζόμενοι με αυτόν ερπητοϊοί έχουν συνδεθεί με ένα πλήθος ασθενειών. Η συχνότητα με την οποία οι προαναφερόμενοι ιοί μολύνουν τον άνθρωπο καθιστά επιτακτική, αλλά και ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα τη μελέτη της επιδημιολογίας τους και την εύρεση πιθανών συσχετίσεων με άλλες ασθένειες.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η επιδημιολογική μελέτη της παραγωγής αντισωμάτων έναντι του ιού Epstein – Barr και συσχετιζόμενων ερπητοϊών σε δείγματα ασθενών από διαφορετικές κλινικές του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα». Τα αποτελέσματά της θα μπορούσαν να παράσχουν ενδείξεις για πιθανή συσχέτιση του ιού Epstein–Barr κα άλλων συσχετιζόμενων ερπητοϊών με διάφορες παθήσεις/παθολογικές καταστάσεις, αυτοάνοσα νοσήματα ή μορφές καρκίνου. Επιπρόσθετα, η ανάλυση της μετρηθείσας παραγωγής αντισωμάτων έναντι του ιού Epstein–Barr και συσχετιζόμενων ερπητοϊών σε συνάρτηση με τα ιστορικά και τις αναλύσεις σε δείγματα ασθενών, δύναται να προσδώσει πληροφορία σχετικά με πιθανή συνύπαρξη δεικτών, ανοσολογικών και βιοχημικών. Η ύπαρξη τέτοιων δεικτών θα μπορούσε μελλοντικά να καταστεί αξιοποιήσιμη με στόχο την πιο ολοκληρωμένη περιγραφή της κλινικής εικόνας των ασθενών.

5. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Μέθοδος

Ο προσδιορισμός LIAISON για ανίχνευση αντισωμάτων χρησιμοποιεί την τεχνολογία χημειοφωταύγειας (CLIA) για τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων σε δείγματα ορού ή πλάσματος. Η μέθοδος του ποσοτικού και ποιοτικού προσδιορισμού των ειδικών αντισωμάτων έναντι των διαφόρων ιών είναι μια έμμεση μέθοδος με τελικό στάδιο μέτρησης την χημειοφωταύγεια (CLIA).



Εικόνα 18. A. Αναλυτής LIAISON, B. Χώρος δειγμάτων

Προετοιμασία και Χειρισμός δειγμάτων

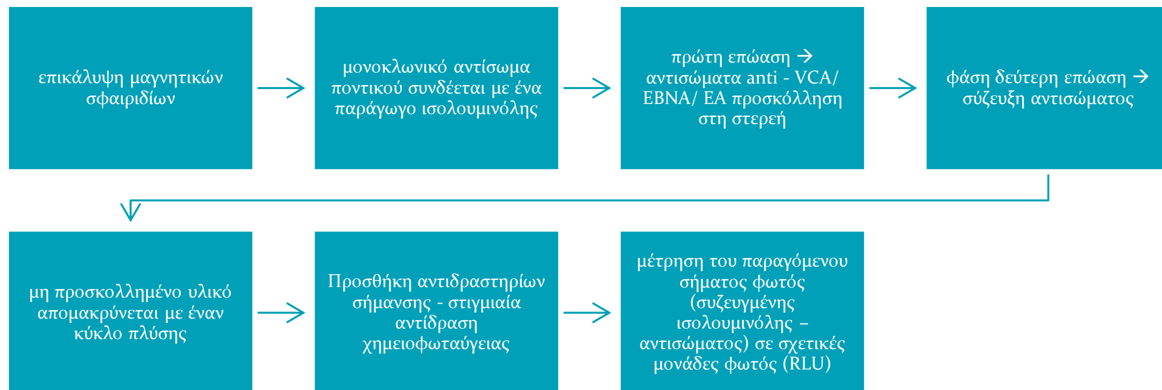
Για την ανάλυση των δειγμάτων απαραίτητη ήταν πρώτα η φυγοκέντρησή τους, ώστε να γίνει διαχωρισμών των συστατικών του αίματος. Τα δείγματα λαμβάνονταν σε φιαλίδια κενού, είτε με γέλη διαχωρισμού είτε με ηπαρίνη. Μετά τη φυγοκέντρηση τα δείγματα τοποθετούνταν σε ειδικές ράγες και έπειτα στον χώρο δειγμάτων του αναλυτή LIAISON.

Προσδιορισμός αντισωμάτων του EBV

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό των IgG – VCA και IgM – VCA αντισωμάτων του EBV, το συνθετικό πεπτίδιο p18 είναι το βασικό συστατικό που χρησιμοποιείται για την επικάλυψη μαγνητικών σφαιριδίων (στερεή φάση), και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού συνδέεται με ένα παράγωγο ισολουμινόλης. Κατά τη διάρκεια της πρώτης επώασης, τα αντισώματα κατά του VCA προσκολλώνται στη στερεή φάση. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης επώασης, η σύζευξη του αντισώματος αντιδρά με τα IgG VCA και αντίστοιχα με τα IgM VCA, τα οποία έχουν ήδη προσκολληθεί στη στερεή φάση. Μετά από κάθε επώαση, το μη προσκολλημένο υλικό απομακρύνεται με έναν κύκλο πλύσης. Εν συνεχεία, προστίθενται τα αντιδραστήρια σήμανσης και με αυτόν τον τρόπο προκαλείται μια στιγμιαία αντίδραση χημειοφωταύγειας. Γίνεται μέτρηση του παραγόμενου σήματος φωτός και, κατά συνέπεια, του ποσού της συζευγμένης ισολουμινόλης – αντισώματος από έναν φωτοπολλαπλασιαστή σε σχετικές μονάδες φωτός (RLU). Η συγκεκριμένη μέτρηση είναι ενδεικτική της συγκέντρωσης των IgG VCA και IgM VCA που βρίσκονται στους βαθμονομητές, τα δείγματα ή τους ορούς ελέγχου. Για τον επίσης ποσοτικό προσδιορισμό των ειδικών IgG έναντι των διάχυτων πρώιμων αντιγόνων του ιού EBV, χρησιμοποιείται ανασυνδυασμένο πολυπεπτίδιο EA(D) για την

επικάλυψη της στερεής φάσης, και αντίστοιχα για αντισώματα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου του EBV (EBNA), χρησιμοποιείται το συνθετικό πεπτίδιο EBNA-1.

Σε διαγραμματική απεικόνιση:



Προσδιορισμός αντισωμάτων για HSV1 και HSV2

Για τον ποιοτικό προσδιορισμό των IgG HSV1/2 χρησιμοποιούνται ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες του ιού του απλού έρπητα για την επικάλυψη των μαγνητικών σφαιριδίων και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού το οποίο συνδέεται με ένα παράγωγο ισολουμινόλης, αντίστοιχα όπως και για τον EBV. Για τον, επίσης, ποιοτικό προσδιορισμό των IgM HSV1/2 αντισωμάτων, γίνεται χρήση του ανασυνδυασμένου αντιγόνου gG2 του HSV2 για την επικάλυψη της στερεάς φάσης.

Σε διαγραμματική απεικόνιση:

IgG HSV1/2	IgM HSV1/2
• Ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες του ιού του απλού έρπητα για την επικάλυψη των μαγνητικών σφαιριδίων • Μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού - συνδέεται με παράγωγο ισολουμινόλης	• Ανασυνδυασμένο αντιγόνο gG2 του HSV2 για την επικάλυψη της στερεάς φάσης

Προσδιορισμός αντισωμάτων CMV

Η ανοσολογική μέθοδος για τον in vitro ποσοτικό προσδιορισμό των αντισωμάτων IgG έναντι του κυτταρομεγαλοϊού, σε ορό και πλάσμα ανθρώπου η οποία χρησιμοποιείται, είναι η αρχή διπλής ανοσοσήμανσης (Elisa τύπου «σάντουιτς»). Η συνολική διάρκεια της ανάλυσης κυμαίνεται γύρω στα 18 λεπτά. Η ανοσολογική μέθοδος ηλεκτροχημειοφωταύγειας “ECLIA” προορίζεται για χρήση στον αναλυτή **cobas e**.

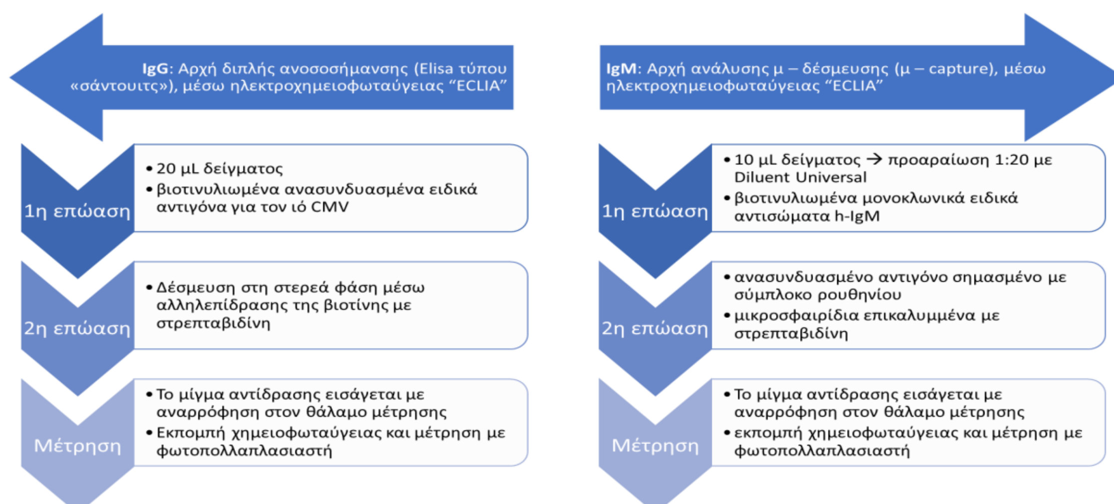
- 1η επώαση: 20 μL δείγματος, βιοτινυλιωμένα ανασυνδυασμένα ειδικά αντιγόνα για τον ιό CMV και ανασυνδυασμένα ειδικά αντιγόνα για τον ιό CMV, σημασμένα με σύμπλοκο ρουθηνίου σχηματίζουν σύμπλοκο «σάντουιτς».

- 2η επώαση: Μετά την προσθήκη μικροσφαιριδίων επικαλυμμένων με στρεπταβιδίνη, το σύμπλοκο δεσμεύεται στη στερεά φάση μέσω της αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη.
- Το μίγμα αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στον θάλαμο μέτρησης, όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται, κατόπιν, με ProCell/ ProCell M. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί κατόπιν την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή.
- Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται από μια καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία παράγεται ειδικά για κάθε αναλυτή, μέσω μιας διαδικασίας βαθμονόμησης 2 σημείων και μιας πρότυπης καμπύλης που λαμβάνεται μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων ή του ηλεκτρονικού γραμμικού κώδικα.

Για τον ποιοτικό προσδιορισμό των αντισωμάτων IgM έναντι του κυτταρομεγαλοϊού, σε ορό και πλάσμα ανθρώπου, γίνεται χρήση της αρχής ανάλυσης μ – δέσμευσης (μ – capture). Η συνολική διάρκεια της ανάλυσης κυμαίνεται στα 18 λεπτά. Η ανοσολογική μέθοδος ηλεκτροχημειοφωταύγειας "ECLIA" προορίζεται για χρήση στον ανοσολογικό αναλυτή **cobas e**.

- 1η επώαση: 10 μL δείγματος προαραιώνονται αυτόματα σε αναλογία 1:20 με το Diluent Universal. Προστίθενται βιοτινυλιωμένα μονοκλωνικά ειδικά αντισώματα h-IgM.
- 2η επώαση: Προστίθεται ανασυνδυασμένο αντιγόνο που είναι ειδικό για CMV και σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου καθώς και μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη. Τα αντισώματα IgM έναντι του CMV που βρίσκονται στο δείγμα αντιδρούν με το ανασυνδυασμένο αντιγόνο που είναι ειδικό για CMV και σημασμένο με ρουθήνιο. Το σύμπλοκο δεσμεύεται στη στερεά φάση, μέσω αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη.
- Το μίγμα αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στον θάλαμο μέτρησης, όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται, κατόπιν, με ProCell/ProCell M. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί κατόπιν την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή.
- Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται αυτόματα από το λογισμικό, με σύγκριση του σήματος ηλεκτροχημειοφωταύγειας που λαμβάνεται από το προϊόν της αντίδρασης του δείγματος με το σήμα της τιμής cutoff που έχει ληφθεί προηγουμένως, κατά τη βαθμονόμηση.

Σε διαγραμματική απεικόνιση:



Σύμφωνα με τις οδηγίες της εταιρείας για τη σωστή λειτουργία του αναλυτή, γινόταν ποιοτικός έλεγχος μία φορά ημερησίως, για κάθε μέρα χρήσης.

Έγινε ο προσδιορισμός των ακόλουθων αντισωμάτων:

Πίνακας 2. Αντισώματα ιών που μελετήθηκαν και αντίστοιχη εξειδίκευση

Ιός	**Αντισώματα**	**Εξειδίκευση**
EBV	IgG - VCA	αντιγόνα του καψιδίου
	IgM – VCA	καψιδικά αντιγόνα
	IgG – EA	διάχυτα πρώιμα αντιγόνα
	IgG – EBNA	πυρηνικό αντιγόνο
HSV1	IgG HSV1	απλός έρπητας τύπου 1
HSV2	IgG HSV2	απλός έρπητας τύπου 2
HSV – 1/2	IgM HSV – 1/2	απλός έρπητας τύπου 1 και/ ή 2
CMV	IgG	κυτταρομεγαλοϊός
	IgM	κυτταρομεγαλοϊός
VZV	IgG	ανεμευλογιά
	IgM	ανεμευλογιά

Αντιδραστήρια

EBV IgG - VCA

Για το προσδιορισμό των IgG – VCA γίνεται χρήση των κάτωθι αντιδραστηρίων:

Μαγνητικά σφαιρίδια (2,3 mL)	Μαγνητικά σφαιρίδια επικαλυμμένα με καψικά αντιγόνα του ιού EBV, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, <0,1% αζίδιο νατρίου
Βαθμονομητής 1 (3.2 mL)	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα EBV IgG VCA, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κίτρινη χρωστική. Οι βαθμονομητές επιδεικνύουν την ίδια συμπεριφορά με τα δείγματα των ασθενών, όταν χρησιμοποιούνται με τα αντιδραστήρια και με την ίδια διαδικασία χρήσης, αυτής της in vitro διαγνωστικής δοκιμασίας.
Βαθμονομητής 2 (3.2 mL)	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα EBV IgG VCA, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κίτρινη χρωστική
Αραιωτής δείγματος (2 x 28 mL)	BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κίτρινη χρωστική
Σύζευξη (23mL)	Μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού έναντι του ανθρώπινου IgG συζευγμένα με ένα παράγωγο ισολουμινόλης, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά και αδρανή κίτρινη χρωστική

EBV IgM – VCA

Για το προσδιορισμό των IgM – VCA γίνεται χρήση των κάτωθι αντιδραστηρίων:

Μαγνητικά σφαιρίδια (2,3 mL)	Μαγνητικά σφαιρίδια επικαλυμμένα με καψικά αντιγόνα του ιού EBV, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, <0,1% αζίδιο νατρίου
Βαθμονομητής 1 (0.55 mL)	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα EBV IgM VCA, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κυανή χρωστική.
Βαθμονομητής 2 (0.55 mL)	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα EBV IgM VCA, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κυανή χρωστική.
Ρυθμιστικό διάλυμα A (25 mL)	IgG αίγας έναντι ανθρώπινου IgG (αντιδραστήριο απορρόφησης), ορός αίγας, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κυανή χρωστική.
Σύζευξη (23mL)	Μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού έναντι του ανθρώπινου IgG συζευγμένα με ένα παράγωγο ισολουμινόλης, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά

EBV IgG - EA

Για το προσδιορισμό των IgG – EA γίνεται χρήση των κάτωθι αντιδραστηρίων:

Μαγνητικά σφαιρίδια (2,3 mL)	Μαγνητικά σφαιρίδια επικαλυμμένα με πολυπεπτίδιο 47 kDa EA(D) (λαμβάνεται από E. coli με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA), BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, <0,1% αζίδιο νατρίου
Βαθμονομητής 1 (2 mL)	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα EBV EA(D) IgG, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά και αδρανή κυανή χρωστική
Βαθμονομητής 2 (2 mL)	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα EBV EA(D) IgG, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά και αδρανή κυανή χρωστική
Αραιωτής δείγματος (2 x 28 mL)	BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κίτρινη χρωστική
Σύζευξη (23mL)	Μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού έναντι του ανθρώπινου IgG συζευγμένα με ένα παράγωγο ισολουμινόλης, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά

EBV IgG - EBNA

Για το προσδιορισμό των IgG – EBNA γίνεται χρήση των κάτωθι αντιδραστηρίων:

Μαγνητικά σφαιρίδια (2,3 mL)	Μαγνητικά σφαιρίδια επικαλυμμένα με συνθετικό πεπτίδιο EBNA – 1, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, <0,1% αζίδιο νατρίου
Βαθμονομητής 1 (3.2 mL)	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα EBV EBNA IgG, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κίτρινη χρωστική
Βαθμονομητής 2	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα EBV

(3.2 mL)	EBNA IgG, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κυανή χρωστική
Αραιωτής δείγματος (2 x 28 mL)	BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κίτρινη χρωστική
Σύζευξη (23mL)	Μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού έναντι του ανθρώπινου IgG συζευγμένα με ένα παράγωγο ισολουμινόλης, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά

HSV1 – HSV2 IgG

Για το προσδιορισμό των IgG HSV1/2 γίνεται χρήση των κάτωθι αντιδραστηρίων:

Μαγνητικά σφαιρίδια (2,3 mL)	Μαγνητικά σφαιρίδια επικαλυμμένα με ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες του HSV, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, <0,1% αζίδιο νατρίου
Βαθμονομητής 1 (2.5 mL)	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα HSV IgG, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κίτρινη χρωστική
Βαθμονομητής 2 (2.5 mL)	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα HSV IgG, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κυανή χρωστική
Ρυθμιστικό Διάλυμα Γ (2.3 mL)	BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά
Αραιωτής δείγματος (28 mL)	BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κίτρινη χρωστική
Σύζευξη (23mL)	Μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού έναντι του ανθρώπινου IgG συζευγμένα με ένα παράγωγο ισολουμινόλης, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά

HSV1 – HSV2 IgM

Για το προσδιορισμό των IgM HSV1/2 γίνεται χρήση των κάτωθι αντιδραστηρίων:

Μαγνητικά σφαιρίδια (2,3 mL)	Μαγνητικά σφαιρίδια επικαλυμμένα με ανασυνδυασμένο αντιγόνο gG2 του HSV2, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, <0,1% αζίδιο νατρίου
Βαθμονομητής 1 (1.8 mL)	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα HSV IgM, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κίτρινη χρωστική
Βαθμονομητής 2 (1.8 mL)	Ανθρώπινος ορός/ πλάσμα, με χαμηλή περιεκτικότητα HSV IgM, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κυανή χρωστική
Ρυθμιστικό Διάλυμα Γ (2.3 mL)	BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά
Αραιωτής δείγματος (28 mL)	BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά, αδρανή κίτρινη χρωστική
Σύζευξη (23 mL)	Μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού έναντι του ανθρώπινου IgG συζευγμένα με ένα παράγωγο ισολουμινόλης, BSA, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, συντηρητικά

CMV IgG

Για το προσδιορισμό των IgG του CMV, γίνεται χρήση από σετ φορέων αντιδραστηρίων (M, R1, R2) έχει σημανθεί ως CMVIGG. Σε αυτό περιλαμβάνονται:

M (6.5 mL)	Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη, 0,72 mg/ mL, συντηρητικό
R1 (9 mL)	CMV - Ag ~ βιοτίνη, Βιοτινυλιωμένο αντιγόνο ειδικό για τον ιό CMV (από ανασυνδυασμένο E. coli) >400 μg/ L, ρυθμιστικό διάλυμα MES 50 mmol/L, pH 6.5, συντηρητικό
R2 (9 mL)	CMV - Ag ~ Ru , ειδικό αντιγόνο για τον ιό CMV (από ανασυνδυασμένο *E. coli)* σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου >400 μg/ L, ρυθμιστικό διάλυμα MES 50 mmol/L, pH 6.5, συντηρητικό
CMVIGG Cal1 – Αρνητικός βαθμονομητής (2 φιαλίδια του 1 mL)	Ορός ανθρώπου, αρνητικός για αντισώματα IgG έναντι του ιού CMV, συντηρητικό
CMVIGG Cal2 - Θετικός βαθμονομητής (2 φιαλίδια του 1 mL)	Ορός ανθρώπου, θετικός για αντισώματα IgG έναντι του ιού CMV (περίπου 40 U/ mL), σε ρυθμιστικό διάλυμα, συντηρητικό

CMV IgM

Για το προσδιορισμό των IgM του CMV, γίνεται χρήση από σετ φορέων αντιδραστηρίων (M, R1, R2) έχει σημανθεί ως CMVIGM. Σε αυτό περιλαμβάνονται

M (6.5 mL)	Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη, 0,72 mg/ mL, συντηρητικό
R1 (9 mL)	H – IgM ~ βιοτίνη, Βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού έναντι της h - IgM >500 μg/ L, ρυθμιστικό διάλυμα MES 50 mmol/L, pH 5.5, συντηρητικό
R2 (9 mL)	CMV - Ag ~ Ru , ειδικό αντιγόνο για τον ιό CMV (από ανασυνδυασμένο *E. coli)* σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου >50 μg/ L, ρυθμιστικό διάλυμα MES 50 mmol/L, pH 5.5, συντηρητικό
CMVIGG Cal1 – Αρνητικός βαθμονομητής (2 φιαλίδια του 1 mL)	Ορός ανθρώπου, αρνητικός για αντισώματα IgM έναντι του ιού CMV, συντηρητικό
CMVIGG Cal2 - Θετικός βαθμονομητής (2 φιαλίδια του 1 mL)	Αντισώματα IgM έναντι του CMV (ορός ανθρώπου) σε ρυθμιστικό διάλυμα HEPES, pH 7.4, βόεια αλβουμίνη

Δείγματα

Στη συγκεκριμένη εργασία, μελετήθηκαν περιστατικά ασθενών διαφόρων κλινικών και εξωτερικών ασθενών, του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα». Κατά τη περίοδο Οκτώβριος 2017 – Μάιος του 2018, συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν 2626 δείγματα, τα οποία καλύπτουν χρονική περίοδο από τον Ιανουάριο του έτους 2003 έως και τον Μάιο του τρέχοντος έτους (2018). Οι κλινικές που έχουν συγκαταλεχθεί είναι παθολογικές κλινικές Α' Παθολογική – Πτέρυγα Νικολαΐδη, Β' Παθολογική, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ), Δ' πτέρυγα παθολογικού τομέα $3^{ου}$ και $4^{ου}$ ορόφου, Ε' πτέρυγα παθολογικού τομέα $3^{ου}$ και $4^{ου}$ ορόφου, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γαστρεντερολογική Μονάδα και Πνευμονολογική μονάδα. Επίσης, συμπεριλήφθηκε η αίθουσα τοκετού και οι γυναικολογικές κλινικές Πτέρυγα Βενιζέλου, Πτέρυγα Κόνσολα, Πτέρυγα Λούρου, Πτέρυγα Πετσάλη, Πτέρυγα Λαμπράκη, Πτέρυγα Κωστή, Πτέρυγα Κασκαρέλη, Α' γυναικολογική $4^{ου}$ ορόφου, Β' γυναικολογική $4^{ου}$ ορόφου, Β' γυναικολογική $5^{ου}$ ορόφου, Δ' γυναικολογική $5^{ου}$ ορόφου καθώς και η Παραλαβή επιτόκων. Συμμετείχε η Ογκολογική κλινική του $5^{ου}$ ορόφου και το Ακτινοθεραπευτικό. Επιπλέον, υπήρχαν ασθενείς από την αιματολογική κλινική καθώς και εξωτερικοί ασθενείς αιματολογικού ιατρείου. Ακόμη, συμπεριλήφθηκε η Νεογνολογική κλινική και τέλος τα Τακτικά, Γυναικολογικά και Μαιευτικά Εξωτερικά Ιατρεία, Εξωτερικά Ιατρεία Θεραπευτικής.

Συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν 114 ιατρικά ιστορικά, εκ των οποίων 56 ήταν αντρών και 58 γυναικών. Οι κλινικές οι οποίες συγκαταλέχθηκαν στη λήψη ιστορικών είναι οι παθολογικές κλινικές Α' Παθολογική – Πτέρυγα Νικολαΐδη, Β' Παθολογική, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ), Δ' πτέρυγα παθολογικού τομέα $3^{ου}$ και $4^{ου}$ ορόφου, Ε' πτέρυγα παθολογικού τομέα $3^{ου}$ και $4^{ου}$ ορόφου και Γαστρεντερολογική Μονάδα. Οι γυναικολογικές κλινικές οι οποίες συγκαταλέχθηκαν ήταν οι γυναικολογικές κλινικές Πτέρυγα Βενιζέλου, Πτέρυγα Κόνσολα, Πτέρυγα Λούρου και Πτέρυγα Πετσάλη. Συμμετείχε η Ογκολογική κλινική του $5^{ου}$ ορόφου και τα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία και τα Εξωτερικά Ιατρεία Θεραπευτικής.

Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Ο αναλυτής υπολογίζει αυτόματα τα επίπεδα των HSV IgG και IgM, τα οποία εκφράζονται ως τιμή δείκτη και κατατάσσει τα αποτελέσματα. Η τιμή κατωφλίου, για την διάκριση μεταξύ παρουσίας και απουσίας HSV IgG ή IgM, είναι 1. Τα αποτελέσματα των δειγμάτων ερμηνεύονται ως εξής: Δείγματα στα οποία τα επίπεδα των αντισωμάτων είναι κάτω από 0,9 πρέπει να θεωρούνται αρνητικά. Αν τα αντισώματα κυμαίνονται μεταξύ 0,9 και 1,1 πρέπει να θεωρούνται αμφίβολα. Τα αμφίβολα δείγματα πρέπει να ελέγχονται ξανά, για την επιβεβαίωση του αρχικού αποτελέσματος. Τα δείγματα που είναι θετικά σύμφωνα με τη δεύτερη δοκιμασία πρέπει να θεωρούνται θετικά. Τα δείγματα που είναι αρνητικά σύμφωνα με τη δεύτερη δοκιμασία πρέπει να θεωρούνται αρνητικά. Όταν το αποτέλεσμα είναι επανειλημμένως αμφίβολο, πρέπει να γίνεται συλλογή και έλεγχος δεύτερου δείγματος, όχι νωρίτερα από μία εβδομάδα μετά.

Δείγματα στα οποία τα αντισώματα έχουν επίπεδα ίσα ή μεγαλύτερα του 1,1 πρέπει να θεωρούνται θετικά.

Ένα αρνητικό αποτέλεσμα υποδεικνύει γενικά, ότι ο ασθενής δεν έχει προσβληθεί από τον ιό, αλλά δεν αποκλείει πάντοτε την περίπτωση της οξείας λοίμωξης από τον HSV. Πρέπει να τονισθεί, ότι η δοκιμασία έχει αρνητικό αποτέλεσμα τις πρώτες δύο με τρεις εβδομάδες μετά την προσβολή από τον ιό. Εάν υπάρχει υποψία κλινικής έκθεσης στον HSV, παρά το αρνητικό αποτέλεσμα, πρέπει να γίνεται λήψη και έλεγχος δεύτερου δείγματος, όχι νωρίτερα από μία εβδομάδα μετά.

Η ορομετατροπή από αρνητικό δείγμα σε θετικό δείγμα, αποτελεί ένδειξη πρόσφατης λοίμωξης ή λοίμωξη σε εξέλιξη ή χορήγησης ανοσοσφαιρινών έναντι του HSV. Στις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από τον HSV, δεν θεωρείται πιθανή η εμφάνιση σημαντικών αλλαγών στον τίτλο, ούτε στις λοιμώξεις από τον HSV1 ούτε στις λοιμώξεις από τον HSV2. Ένα θετικό αποτέλεσμα υποδεικνύει γενικά έκθεση στον παθογόνο παράγοντα ή χορήγηση ανοσοσφαιρινών έναντι του HSV.

Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών αναφέρονται ποιοτικά, είτε ως θετικά είτε ως αρνητικά, όσον αφορά στην παρουσία HSV2 IgG. Παρ’ όλα αυτά, η διάγνωση των λοιμωδών νόσων δεν πρέπει να γίνεται με βάση τα αποτελέσματα μίας και μοναδικής δοκιμασίας, αλλά θα πρέπει να τεκμηριώνεται από τα κλινικά ευρήματα και άλλες διαγνωστικές διαδικασίες και να συνδυάζεται και με την κρίση του ιατρού.

Ο προσδιορισμός LIAISON για τα αντισώματα IgG και IgM κατά των HSV1/2, παίζει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση της ανοσολογικής κατάστασης σεξουαλικά ενεργών ενηλίκων ατόμων ή εγκύων γυναικών, για την αντιμετώπιση των ιών του απλού έρπητα.

Σε συνδυασμό με τον προσδιορισμό για τα αντισώματα HSV2 IgG, η συγκεκριμένη δοκιμασία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να γίνει διάκριση μεταξύ των ατόμων που έχουν προσβληθεί αποκλειστικά από τον HSV1 και των ατόμων που έχουν προσβληθεί από τον HSV1 και/ ή τον HSV2.

Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται με την ανάλυση Elecsys CMV IgG μπορούν να ερμηνευτούν ως εξής: Αρνητικά: <0.5 U/ mL, Απροσδιόριστα: 0.5 – <1.0 U/ mL, Θετικά: ≥ 1.0 U/ mL. Τα δείγματα με συγκεντρώσεις <0.5 U/mL θεωρούνται αρνητικά στην ανάλυση Elecsys CMV IgG. Τα άτομα αυτά θεωρούνται ότι δεν έχουν μολυνθεί από ιό CMV και επομένως είναι ευάλωτα σε πρωτογενή λοίμωξη. Δείγματα με συγκεντρώσεις μεταξύ 0.5 U/mL και <1.0 U/mL θεωρούνται απροσδιόριστα. Αυτά τα δείγματα θα πρέπει να αναλυθούν εκ νέου. Σε περίπτωση που το αποτέλεσμα εξακολουθεί να είναι απροσδιόριστο, θα πρέπει να ληφθεί δεύτερο δείγμα, εντός 2 εβδομάδων. Δείγματα με συγκεντρώσεις ≥ 1.0 U/ mL θεωρούνται θετικά για αντισώματα IgG έναντι του ιού CMV και υποδεικνύουν είτε οξεία είτε παλαιά λοίμωξη. Αυτά τα άτομα διατρέχουν δυνητικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού (π.χ. μητέρα στο έμβρυο), αλλά προς το παρόν δεν είναι απαραίτητα μεταδοτικά. Για τη διάγνωση οξείας λοίμωξης από τον ιό CMV πρέπει να διενεργηθούν περαιτέρω εξετάσεις, όπως προσδιορισμός των αντισωμάτων IgM έναντι του ιού CMV και της ισχύος δεσμού αντιγόνου-αντισώματος IgG έναντι του ιού CMV.

Θετικό αποτέλεσμα IgM σε συνδυασμό με χαμηλό δείκτη ισχύος δεσμού αντιγόνου-αντισώματος για την IgG αποτελεί ισχυρή ένδειξη πρωτοπαθούς λοίμωξης από τον ιό CMV εντός των τελευταίων 4 μηνών.

Η διάγνωση μπορεί να υποστηριχτεί από τη σημαντική αύξηση του τίτλου αντισωμάτων IgG έναντι του ιού CMV από ένα πρώτο σε ένα δεύτερο δείγμα που λαμβάνονται για παράδειγμα εντός 3 – 4 εβδομάδων. *Ένα απροσδιόριστο ή ασθενώς θετικό αποτέλεσμα ενδέχεται να υποδεικνύει ήδη μια πρώιμη οξεία λοίμωξη από CMV (επίσης εάν το δείγμα είναι αρνητικό για αντισώματα IgM έναντι του CMV).* Τυχόν αρνητικό αποτέλεσμα κατά την εξέταση δεν αποκλείει εντελώς την πιθανότητα λοίμωξης από τον ιό CMV. Στο πρώιμο στάδιο οξείας λοίμωξης, ενδέχεται κάποια άτομα να μην παρουσιάζουν καθόλου ανιχνεύσιμα αντισώματα IgG. Ο εντοπισμός ειδικών αντισωμάτων IgG έναντι του ιού CMV σε ένα μεμονωμένο δείγμα υποδεικνύει προηγούμενη έκθεση στον ιό CMV, αλλά δεν επαρκεί πάντοτε για τη διάκριση μεταξύ οξείας ή λανθάνουσας λοίμωξης (ανεξάρτητα από το επίπεδο του τίτλου αντισωμάτων IgG). Σε σπάνιες περιπτώσεις πρωτοπαθούς λοίμωξης από τον ιό CMV, ενδέχεται να παρουσιαστεί αντίσωμα IgG προτού εντοπιστεί ειδική απόκριση αντισώματος IgM. Συνήθως συνιστάται η εξέταση δείγματος παρακολούθησης μετά από 2 εβδομάδες. Εάν ο τίτλος αντισωμάτων IgG έναντι του ιού CMV παραμείνει σταθερός, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πρωτοπαθής λοίμωξη. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης Elecsys CMV IgG θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, τα κλινικά συμπτώματα και άλλες εργαστηριακές εξετάσεις, όπως τα αποτελέσματα του προσδιορισμού της ειδικής ανοσοσφαιρίνης IgM έναντι του ιού CMV, αποτελέσματα ισχύος δεσμού αντιγόνου – αντισώματος IgG έναντι του ιού CMV. Τα αποτελέσματα ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV, ασθενών που υποβάλλονται σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή ασθενών που πάσχουν από άλλες διαταραχές οι οποίες οδηγούν σε ανοσοκαταστολή, θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Η ανάλυση δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη ίκτερου (χολερυθρίνη ≤1129 μmol/ L ή ≤66 mg/ dL), αιμόλυσης (Hb ≤0.310 mmol/ L ή ≤0.500 g/ dL), λιπαιμίας (Intralipid ≤2000 mg/ dL) και από την παρουσία βιοτίνης (≤246 nmol/ L ή ≤60 ng/ mL). Επίσης δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με ρευματοειδείς παράγοντες, σε συγκέντρωση έως και 1500 IU/ mL.

Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται με τη μέθοδο Elecsys CMV IgM μπορούν να ερμηνευτούν ως εξής: Αρνητικά: <0.7 COI, Απροσδιόριστα: ≥0.7 – <1.0 COI, Θετικά: ≥1.0 COI. Τα δείγματα με δείκτη cutoff <0.7 θεωρούνται αρνητικά στην ανάλυση Elecsys CMV IgM. Τα δείγματα με δείκτη cutoff μεταξύ ≥0.7 και <1.0 θεωρούνται απροσδιόριστα. Το δείγμα θα πρέπει να αναλυθεί εκ νέου. Σε περίπτωση που το αποτέλεσμα εξακολουθεί να είναι απροσδιόριστο, θα πρέπει να αναλύεται δεύτερο δείγμα, εντός των επόμενων 2 – 3 εβδομάδων. Τα δείγματα με δείκτη cutoff ≥1.0 θεωρούνται θετικά στην ανάλυση Elecsys CMV IgM. Η έκταση της απόκλισης του μετρηθέντος αποτελέσματος από την τιμή cutoff δεν είναι ενδεικτική της συνολικής ποσότητας των αντισωμάτων που περιέχονται στο δείγμα.

Τυχόν αρνητικό αποτέλεσμα κατά την εξέταση δεν αποκλείει εντελώς την πιθανότητα λοίμωξης από τον ιό CMV. Στο πρώιμο στάδιο οξείας λοίμωξης, ενδέχεται κάποια άτομα να μην παρουσιάζουν καθόλου ανιχνεύσιμα αντισώματα IgG ή IgM. Ο εντοπισμός ειδικών αντισωμάτων IgG έναντι του ιού CMV σε ένα μεμονωμένο δείγμα υποδεικνύει προηγούμενη έκθεση στον ιό CMV, αλλά δεν επαρκεί πάντοτε για τη

διάκριση μεταξύ οξείας ή λανθάνουσας λοίμωξης (ανεξάρτητα από το επίπεδο του τίτλου αντισωμάτων IgG). Σε σπάνιες περιπτώσεις πρωτοπαθούς λοίμωξης από τον ιό CMV, ενδέχεται να παρουσιαστεί αντίσωμα IgG προτού εντοπιστεί ειδική απόκριση αντισώματος IgM. Συνήθως συνιστάται η εξέταση δείγματος παρακολούθησης μετά από 2 εβδομάδες. Εάν ο τίτλος αντισωμάτων IgG έναντι του ιού CMV παραμείνει σταθερός, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πρωτοπαθής λοίμωξη. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης Elecsys CMV IgG θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, τα κλινικά συμπτώματα και άλλες εργαστηριακές εξετάσεις, όπως τα αποτελέσματα του προσδιορισμού της ειδικής ανοσοσφαιρίνης IgM έναντι του ιού CMV, αποτελέσματα ισχύος δεσμού αντιγόνου – αντισώματος IgG έναντι του ιού CMV. Η ανοσολογική απόκριση μετά τη λοίμωξη από ιό CMV ποικίλλει σημαντικά μεταξύ ασθενών. Σε ορισμένους ασθενείς, ενδέχεται να προκύψουν αρνητικά αποτελέσματα στην όψιμη φάση της οξείας λοίμωξης μέσω της ανάλυσης Elecsys CMV IgM. Ο εντοπισμός αντισωμάτων IgM έναντι του CMV σε ένα μεμονωμένο δείγμα δεν αποτελεί επαρκή απόδειξη οξείας λοίμωξης από CMV.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να παραμένουν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων IgM επί χρόνια μετά την αρχική λοίμωξη. Για λόγους αποσαφήνισης, θα πρέπει να εκτελούνται πρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις, όπως ισχύς δεσμού αντιγόνου-αντισώματος IgG και CMV IgG, ή συνδυασμός εξετάσεων και τα αποτελέσματα θα πρέπει να αξιολογούνται σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό και τα κλινικά συμπτώματα του ασθενούς. Τα αποτελέσματα ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV, ασθενών που υποβάλλονται σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή ασθενών που πάσχουν από άλλες διαταραχές οι οποίες οδηγούν σε ανοσοκαταστολή, θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Η ανάλυση δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη ίκτερου (χολερυθρίνη ≤1129 μmol/ L ή ≤66 mg/ dL), αιμόλυσης (Hb ≤0.310 mmol/ L ή ≤0.500 g/ dL), λιπαιμίας (Intralipid ≤2000 mg/ dL) και από την παρουσία βιοτίνης (≤246 nmol/ L ή ≤60 ng/ mL). Επίσης δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με ρευματοειδείς παράγοντες, σε συγκέντρωση έως και 1500 IU/ mL. Οροί από ασθενείς με πρωτοπαθείς λοιμώξεις από τον ιό EBV μπορούν να αποφέρουν θετικά αποτελέσματα στην ανάλυση Elecsys CMV IgM. Αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς και οι δύο ιοί ανήκουν στην οικογένεια των ερπητοϊών και αυτή η πιθανή αλληλεπίδραση είναι γνωστή για τις αναλύσεις CMV IgM. Όπως συμβαίνει με πολλές αναλύσεις μ-δέσμευσης (μ-capture), παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με μη ειδική IgM.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, κατά τη συλλογή περιστατικών αλλά και ιστορικών από ασθενείς του νοσοκομείου, έγινε η χρήση της 25^{ης} έκδοσης του υπολογιστικού προγράμματος SPSS. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε μέσω περιγραφικής στατιστικής, η οποία περιλάμβανε μέτρηση συχνοτήτων και διασταύρωση μεταβλητών.

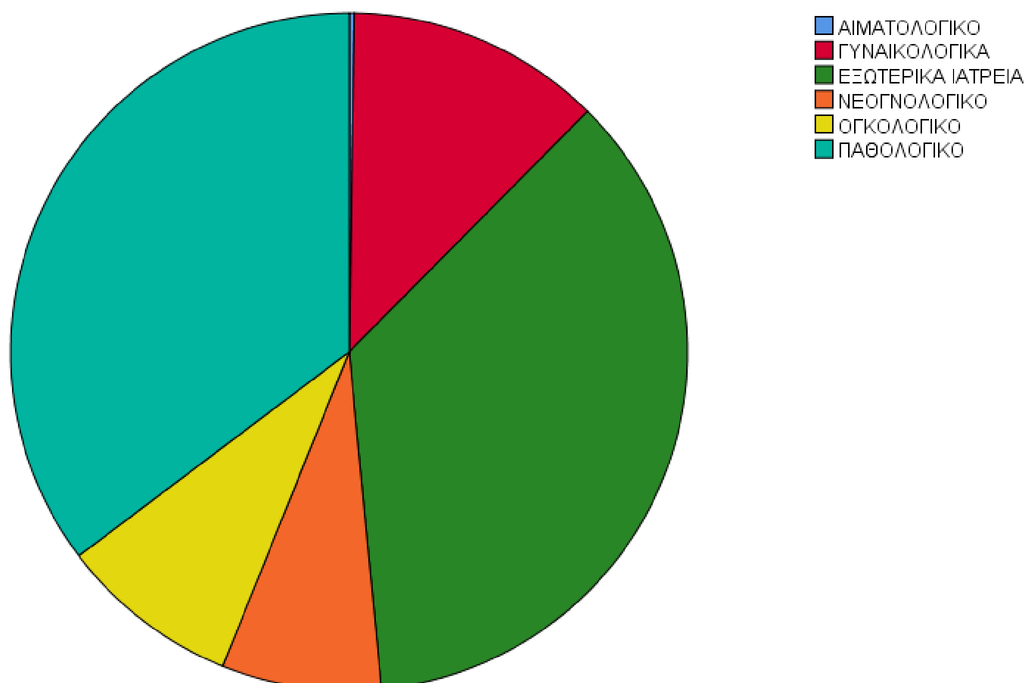
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οροδιαγνωστική

Αναλύθηκαν και μελετήθηκαν 788 δείγματα από περιστατικά ασθενών διαφόρων κλινικών και εξωτερικών ασθενών, του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα». Συγκεκριμένα, στο σύνολο των ασθενών ανά ομάδα κλινικών τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:

Πίνακας 3. Κατανομή περιστατικών περιόδου Οκτώβριος 2017 – Μάιος 2018 ανά κλινική

ΚΛΙΝΙΚΕΣ	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	2	,3
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	96	12,2
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	284	36,0
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	60	7,6
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	68	8,6
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	278	35,3
ΣΥΝΟΛΟ	**788**	**100,0**



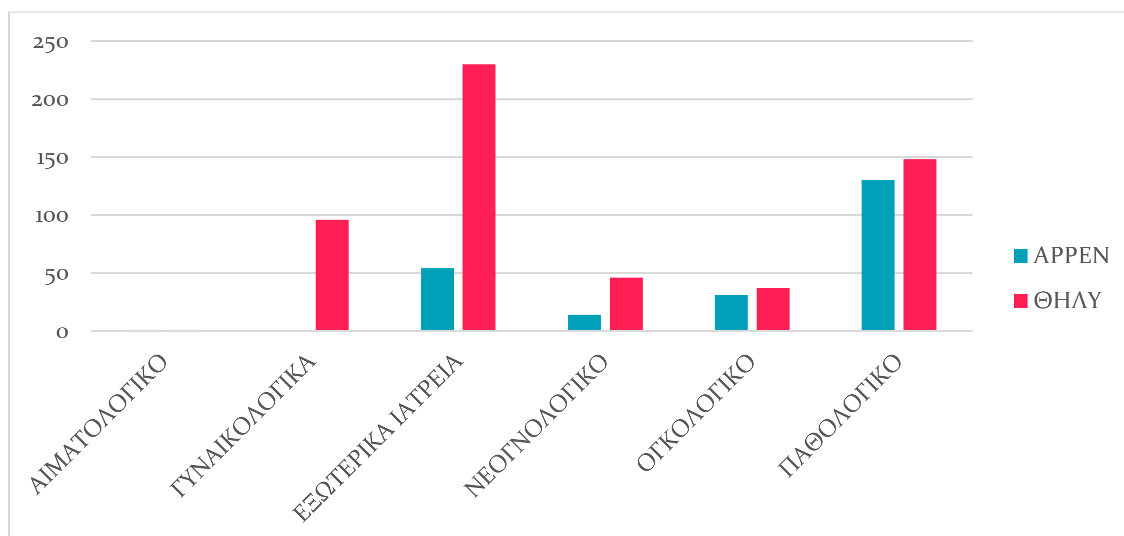
Διάγραμμα 1. Ασθενείς περιόδου Οκτώβριος 2017 – Μάιος 2018 ανά ομάδα κλινικών

Παρατηρούμε ότι τα μεγαλύτερα ποσοστά, ανήκουν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία (είτε γυναικολογικά, είτε της θεραπευτικής κλινικής) καθώς επίσης και στο σύνολο των παθολογικών κλινικών.

Μεταξύ των δειγμάτων συγκαταλέχθηκαν άντρες και γυναίκες. Συγκεκριμένα η κατανομή τους μεταξύ των κλινικών, για τη περίοδο Οκτώβριος 2017 – Μάιος 2018, ήταν η εξής:

Πίνακας 4. Κατανομή ασθενών, αντρών και γυναικών, ανά κλινική

		ΑΡΡΕΝ	ΘΗΛΥ	ΣΥΝΟΛΟ
ΚΛΙΝΙΚΕΣ	ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	1	1	2
	ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	0	96	96
	ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	54	230	284
	ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	14	46	60
	ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	31	37	68
	ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	130	148	278
ΣΥΝΟΛΟ		230	558	788



Διάγραμμα 2. Άντρες και γυναίκες ασθενείς ανά κλινική

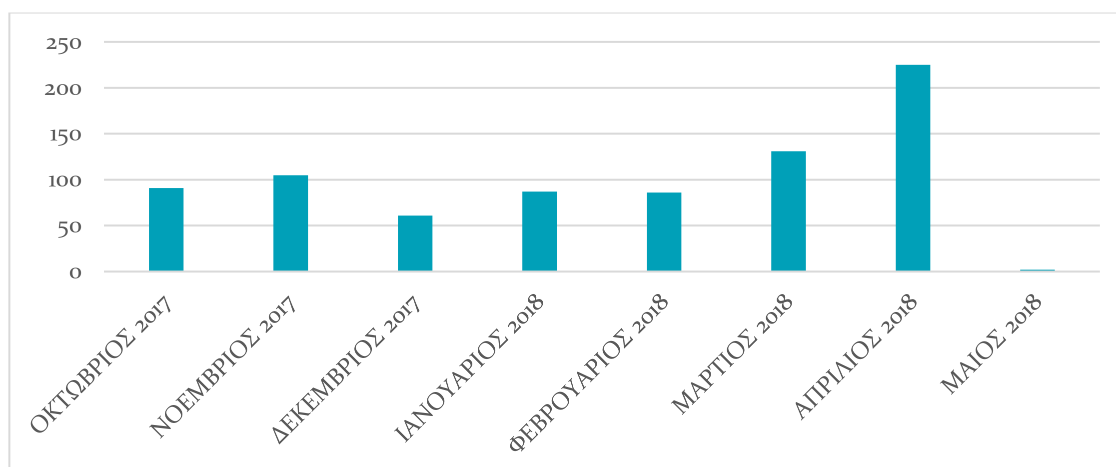
Μπορεί κανείς να αντιληφθεί, λόγω της φύσεως του νοσοκομείου ως κυρίως γυναικολογικό και μαιευτικό κέντρο, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που προσέρχονται είναι γυναίκες, κάτι το οποίο φαίνεται και από τα εξωτερικά ιατρεία, λόγω της σειράς διαγνωστικών εξετάσεων κατά τον προγεννητικό έλεγχο.

Τα χρονικά πλαίσια της έρευνας κυμαίνονται, όπως ήδη αναφέρθηκε, σε χρονικό εύρος από το 2017 και συγκεκριμένα τον μήνα Οκτώβριο, μέχρι και τον Μάιο του 2018. Συγκεκριμένα:

Πίνακας 5. Μήνας και έτος διεξαγωγής διαγνωστικών εξετάσεων

Έτος διεξαγωγής διαγνωστικών εξετάσεων

Μήνας και Έτος	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2017	91	11,5
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2017	105	13,3
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2017	61	7,7
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2018	87	11,0
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2018	86	10,9
ΜΑΡΤΙΟΣ 2018	131	16,6
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2018	225	28,6
ΜΑΙΟΣ 2018	2	,3
ΣΥΝΟΛΟ	788	100,0



Διάγραμμα 3. Αριθμός περιστατικών ανά μήνα και έτος διεξαγωγής των διαγνωστικών εξετάσεων

Χάρη σε αυτό το διάγραμμα, φαίνεται πως υπήρχαν αυξημένες εισαγωγές κυρίως τον Απρίλιο του 2018, καθώς επίσης και τους μήνες Νοέμβριο του 2017 και Μάρτιου του 2018.

Στα δείγματα τα οποία εξετάσθηκαν με τη μέθοδο χημειοφωταύγειας (CLIA) για τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων σε δείγματα ορού ή πλάσματος για Κυτταρομεγαλοϊό (CMV), Epstein – Barr Virus(EBV), Έρπητες τύπου Ι και ΙΙ (HSV1/2) και Έρπητα ζωστήρα (VZV), περιλαμβάνονται άντρες και γυναίκες ασθενείς. Συγκεκριμένα:

Πίνακας 6. Ασθενείς ανά φύλο

Φύλο ασθενών	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)
ΑΡΡΕΝ	230	29,2
ΘΗΛΥ	558	70,8
ΣΥΝΟΛΟ	788	100,0

Πίνακας 7. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού CMV

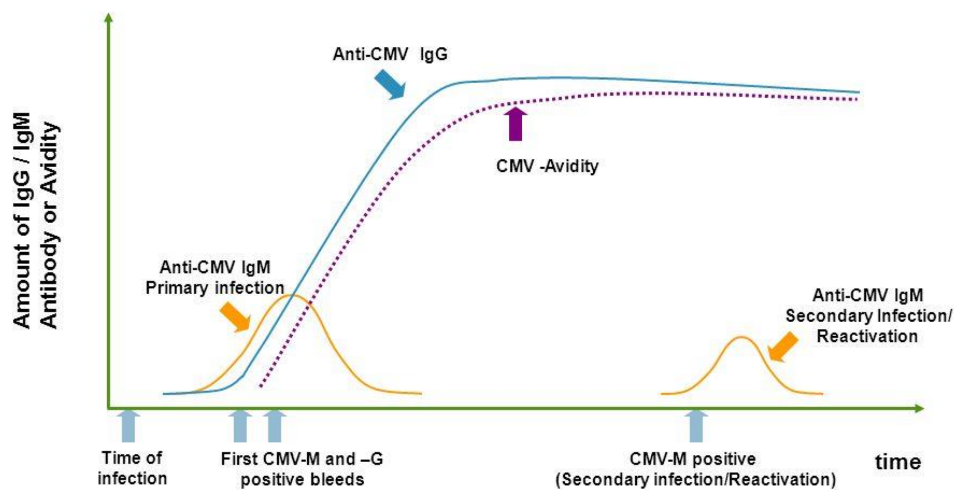
CMV IgG	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%)στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0,5 AU/ mL)	35	15,0	4,4
ΘΕΤΙΚΟ (>0,5 AU/ mL)	198	85,0	25,1
ΣΥΝΟΛΟ	**233**	**100,0**	**29,6**

Παρατηρεί κανείς πως σε ποσοστό 85% των εξετασθέντων για το συγκεκριμένο αντίσωμα και 25,1% επί των συνολικών δειγμάτων, βρέθηκαν θετικοί για το αντίσωμα IgG του κυτταρομεγαλοϊού. Αυτό δείχνει πως στα συγκεκριμένα ποσοστά, είτε ότι διένυαν δευτεροπαθή μόλυνση από τον ιό, είτε ότι απλώς τα αντισώματα ήταν μνημονικά.

Πίνακας 8. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού CMV

CMV IgM	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%)στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0.7 COI)	160	93,0	20,3
ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (>0.7 - <1 COI)	2	1,2	,3
ΘΕΤΙΚΟ (>1 COI)	10	5,8	1,3
ΣΥΝΟΛΟ	**172**	**100,0**	**21,8**

Παρατηρείται ότι υπήρχαν 10 θετικά δείγματα για το αντίσωμα IgM. Αυτό σημαίνει πως οι 10 ασθενείς διένυαν εκείνη την περίοδο πρωτογενή λοίμωξη από τον CMV. Επίσης, υπήρχαν 2 ακόμη δείγματα, τα οποία όμως είχαν τιμές μεταξύ της ζώνης στην οποία τα αποτελέσματα θεωρούνται αμφιβόλως θετικά και συνιστάται επανάληψη της εξέτασης.



Εικόνα 19. Κινητική των αντισωμάτων του CMV

Όσον αφορά τον ιό EBV, η μελέτη των αποτελεσμάτων είναι πολυπλοκότερη, καθώς γίνεται συνδυασμός των αποτελεσμάτων όλων των αντισωμάτων. Ο παράλληλος καθορισμός των επιπέδων των διαφόρων αντισωμάτων έναντι του ιού EBV, δίνει τη δυνατότητα να γίνει καλύτερη διάκριση μεταξύ των διαφόρων φάσεων της λοίμωξης από τον EBV. Κάθε φορά που διεξάγονται πολλαπλές δοκιμασίες με τον αναλυτή LIAISON για τον EBV, μπορεί να χρησιμοποιείται διαφορετικό κατώφλι, για την ορθότερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων των EBNA IgG και EBV IgM. Συγκεκριμένα:

Πίνακας 9. Ερμηνεία αποτελεσμάτων αναλυτή LIAISON για τα αντισώματα του ιού EBV, σύμφωνα με την κατασκευάστρια εταιρεία

Αποτελέσματα EBV IgM	**Αποτελέσματα VCA IgG**	**Αποτελέσματα EBNA IgG**	**Ερμηνεία**
<20 U/mL	<20 U/mL	<20 U/mL	EBV Αρνητικό
≥20 U/mL	<20 U/mL	<20 U/mL	Υποψία πρωτογενούς EBV λοίμωξης (αρχική φάση)
≥20 U/mL	≥20 U/mL	<20 U/mL	Πρωτογενής EBV λοίμωξη (οξεία φάση)
≥40 U/mL	≥20 U/mL	≥20 U/mL	Πρωτογενής EBV λοίμωξη (μεταβατική φάση)
<40 U/mL	≥20 U/mL	≥20 U/mL	Προηγούμενη EBV λοίμωξη ή επαναδραστηριοποίηση
<20 U/mL	≥20 U/mL	≥ 5 U/mL	Προηγούμενη EBV λοίμωξη ή επαναδραστηριοποίηση
<20 U/mL	≥20 U/mL	<5 U/mL	Αδιευκρίνιστο αποτέλεσμα (μόνο θετικό σε VCA IgG)
Άλλα αποτελέσματα			Άγνωστο αποτέλεσμα

Πίνακας 10. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα VCA – IgG του ιού EBV

EBV VCA	**Αριθμός περιστατικών**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%)**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%)στο σύνολο**
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<20 U/mL)	24	7,8	3,0
ΘΕΤΙΚΟ (>20 U/ mL)	285	92,2	36,2
ΣΥΝΟΛΟ	**309**	**100,0**	**39,2**

Πίνακας 11. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού EBV

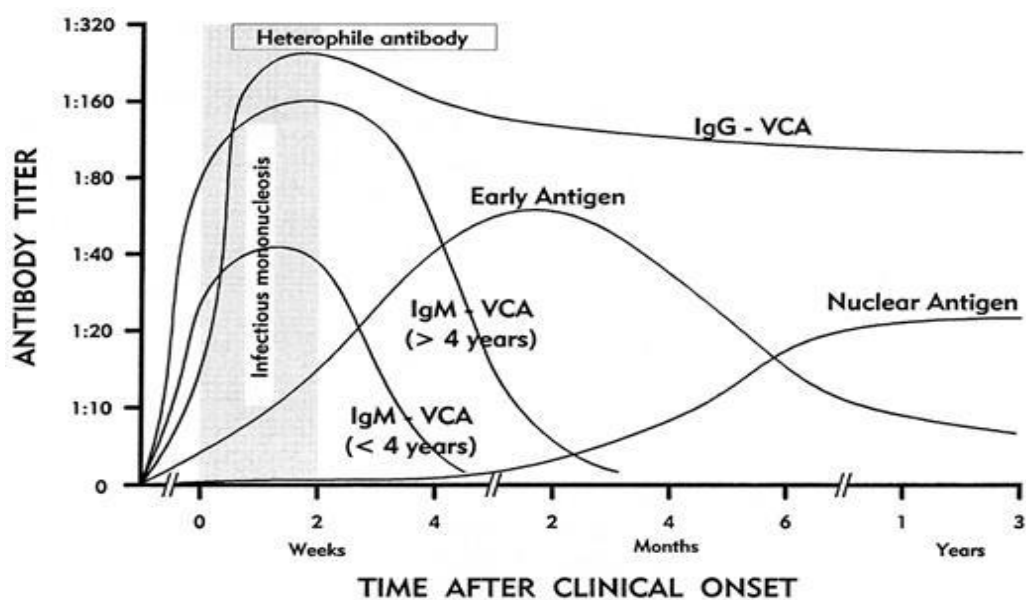
EBV IgM	**Αριθμός περιστατικών**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%)**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο**
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<20 U/mL)	282	91,3	35,8
ΘΕΤΙΚΟ (>20 U/ mL)	27	8,7	3,4
ΣΥΝΟΛΟ	**309**	**100,0**	**39,2**

Πίνακας 12. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα EBNA του ιού EBV

EBV EBNA	**Αριθμός περιστατικών**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%)**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο**
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<5 U/mL)	28	9,1	3,6
ΘΕΤΙΚΟ (>5 U/ mL)	280	90,9	35,5
ΣΥΝΟΛΟ	**308**	**100,0**	**39,1**

Πίνακας 13. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα EA του ιού EBV

EBV EA	**Αριθμός περιστατικών**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%)**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο**
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<10 U/mL)	172	72,3	21,8
ΘΕΤΙΚΟ (>10 U/ mL)	66	27,7	8,4
ΣΥΝΟΛΟ	**238**	**100,0**	**30,2**



Εικόνα 20. Κινητική των αντισωμάτων του EBV

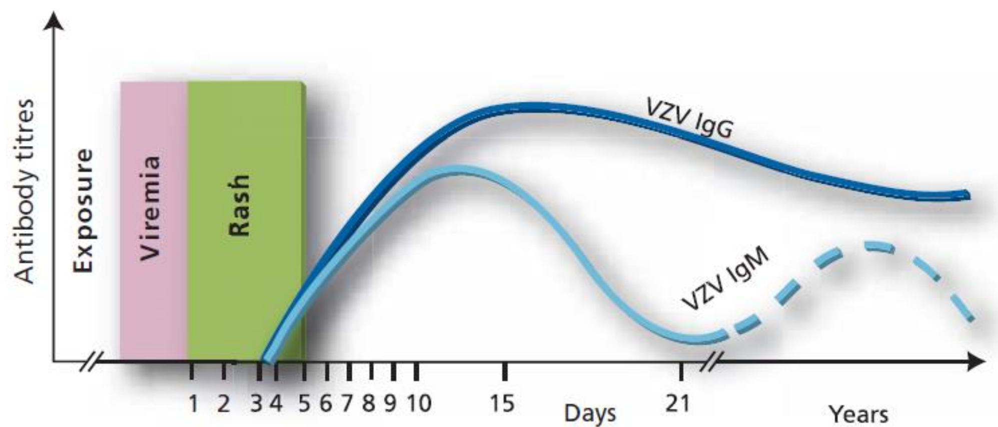
Πίνακας 14. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού VZV

VZV IgG	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (0 – 150 IU/ mL)	8	2,4	1,0
ΘΕΤΙΚΟ (> 150 IU/ mL)	321	97,6	40,7
ΣΥΝΟΛΟ	**329**	**100,0**	**41,8**

Πίνακας 15. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού VZV

VZV IgM	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (0 – 0.9 COI)	129	82,2	16,4
ΘΕΤΙΚΟ (> 0.9 COI)	28	17,8	3,6
ΣΥΝΟΛΟ	**157**	**100,0**	**19,9**

Από τους πίνακες 14 και 15, γίνεται παρατήρηση ότι στους 329 ασθενείς, οι 321 έχουν περάσει ανεμευλογιά παλαιότερα (πίνακας 14) και ότι στους 157, οι 28 ασθενείς την διένυαν τη στιγμή της διαγνωστικής εξέτασης (πίνακας 15). Όπως ήδη αναφέρθηκε τα αντισώματα IgM αποτελούν δείκτη για διάγνωση πρωτοπαθούς ιικής μόλυνσης



Εικόνα 21. Διακύμανση των αντισωμάτων του VZV μετά από πρωτογενή λοίμωξη

Όπως και στον ιό EBV, έτσι και στον ιό απλού έρπητα, γίνεται συνδυασμός στην μελέτη των αποτελεσμάτων των απαιτούμενων αντισωμάτων για τη διάγνωση του ιού. Συγκεκριμένα, αν τα αποτελέσματα για HSV1/2 IgG και HSV1/2 IgM αντισώματα είναι αρνητικά, τότε τα εξετασθέντα άτομα δεν έχουν εκτεθεί στον ιό, άρα είναι αρνητικά στην παρουσία IgG στον HSV1 και στον HSV2. Αν το αποτέλεσμα είναι θετικό για HSV1/2 IgG αλλά αρνητικό για HSV1/2 IgM, τότε υπάρχει λοίμωξη αποκλειστικά από τον HSV1. Αν τα αποτελέσματα είναι θετικά και για HSV1/2 IgG και για HSV1/2 IgM, τότε υπάρχει λοίμωξη αποκλειστικά από τον HSV2 ή σχετιζόμενες λοιμώξεις με την λοίμωξη από τον HSV1 και τον HSV2. Όσα περιστατικά έχουν αποτελέσματα εντός των τιμών της «γκρίζας ζώνης», τα λεγόμενα απροσδιόριστα, τότε θεωρούνται αμφιλεγομένως θετικά και συνιστάται άμεση επανάληψη.

Πίνακας 16. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού HSV1

HSV1 IgG	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0.9 COI)	37	13,2	4,7
ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (0.9 – 1.1 COI)	1	,4	,1
ΘΕΤΙΚΟ (>1.1 COI)	242	86,4	30,7
ΣΥΝΟΛΟ	**280**	**100,0**	**35,5**

Πίνακας 19. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού HSV1

HSV1 IgM	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0.9 COI)	235	83,9	29,8
ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (0.9 – 1.1 COI)	12	4,3	1,5
ΘΕΤΙΚΟ (>1.1 COI)	33	11,8	4,2
ΣΥΝΟΛΟ	**280**	**100,0**	**35,5**

Όσον αφορά τον απλό έρπητα τύπου 1, γίνεται η παρατήρηση ότι στα 280 περιστατικά, τα 33 ασθενούν λόγω του ιού, ενώ τα 12 από αυτά είναι αμφιλεγόμενα ως προς τη θετικότητά τους.

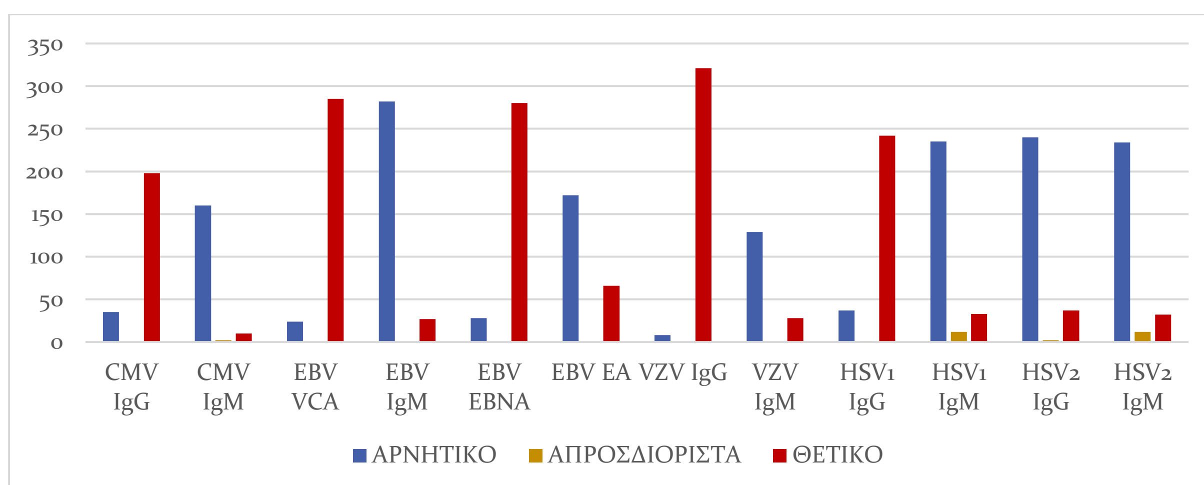
Πίνακας 17. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού HSV2

HSV2 IgG	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0.9 COI)	240	86,0	30,5
ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (0.9 – 1.1 COI)	2	,7	,3
ΘΕΤΙΚΟ (>1.1 COI)	37	13,3	4,7
ΣΥΝΟΛΟ	**279**	**100,0**	**35,4**

Πίνακας 18. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού HSV2

HSV2 IgM	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0.9 COI)	234	84,2	29,7
ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (0.9 – 1.1 COI)	12	4,3	1,5
ΘΕΤΙΚΟ (>1.1 COI)	32	11,5	4,1
ΣΥΝΟΛΟ	**278**	**100,0**	**35,3**

Παρατηρείται, πως όσον αφορά τον απλό έρπητα τύπου 2 ή αλλιώς έρπητα των γεννητικών οργάνων, στα 279 περιστατικά, τα 32 βρέθηκαν θετικά, ενώ 12 ασθενείς έχουν αμφιλεγομένως θετικά αποτελέσματα.



Διάγραμμα 4. Ποσοστά θετικότητας, ή μη των αντισωμάτων των εξεταζόμενων ιών (CMV, EBV, VZV, HSV1/2).

Η αντίστοιχη κατανομή των θετικών, απροσδιόριστων και αρνητικών δειγμάτων ανά κλινική ήταν η εξής:

Πίνακας 19. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού CMV

	CMV IgG		
ΚΛΙΝΙΚΕΣ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	0	18	18
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	20	93	113
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	0	9	9
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	2	4	6
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	13	74	87
ΣΥΝΟΛΟ	**35**	**198**	**233**

Πίνακας 20. Αρνητικά, απροσδιόριστα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού CMV

	CMV IgM			
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	14	0	3	17
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	102	1	3	106
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	9	0	0	9
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	6	0	0	6
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	29	1	4	34
ΣΥΝΟΛΟ	**160**	**2**	**10**	**172**

Πίνακας 21. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα VCA – IgG του ιού EBV

	EBV VCA		
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	0	2	2
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	2	7	9
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	3	71	74
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	1	1	2
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	5	48	53
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	13	156	169
ΣΥΝΟΛΟ	**24**	**285**	**309**

Πίνακας 22. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού EBV

	EBV IgM		
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	2	0	2
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	9	0	9
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	64	10	74
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	2	0	2
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	51	2	53
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	154	15	169
ΣΥΝΟΛΟ	**282**	**27**	**309**

Πίνακας 23. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα EBNA του ιού EBV

	EBV EBNA		
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	0	2	2
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	2	7	9
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	8	66	74
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	2	0	2
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	4	48	52
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	12	157	169
ΣΥΝΟΛΟ	**28**	**280**	**308**

Πίνακας 24. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα EA του ιού EBV

	EBV EA		
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	1	0	1
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	6	1	7
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	34	20	54
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	2	0	2
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	38	9	47
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	91	36	127
ΣΥΝΟΛΟ	**172**	**66**	**238**

Πίνακας 25. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού VZV

	VZV IgG		
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	0	1	1
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	0	20	20
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	5	168	173
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	1	8	9
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	0	9	9
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	2	115	117
ΣΥΝΟΛΟ	**8**	**321**	**329**

Πίνακας 26. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού VZV

	VZV IgM		
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	1	0	1
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	3	1	4
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	44	9	53
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	0	1	1
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	3	0	3
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	78	17	95
ΣΥΝΟΛΟ	**129**	**28**	**157**

Πίνακας 27. Αρνητικά, απροσδιόριστα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού HSV1

	HSV1 IgG			
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	1	0	1	2
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	6	0	59	65
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	12	0	48	60
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	1	0	47	48
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	0	0	1	1
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	17	1	86	104
ΣΥΝΟΛΟ	**37**	**1**	**242**	**280**

Πίνακας 28. Αρνητικά, απροσδιόριστα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού HSV1

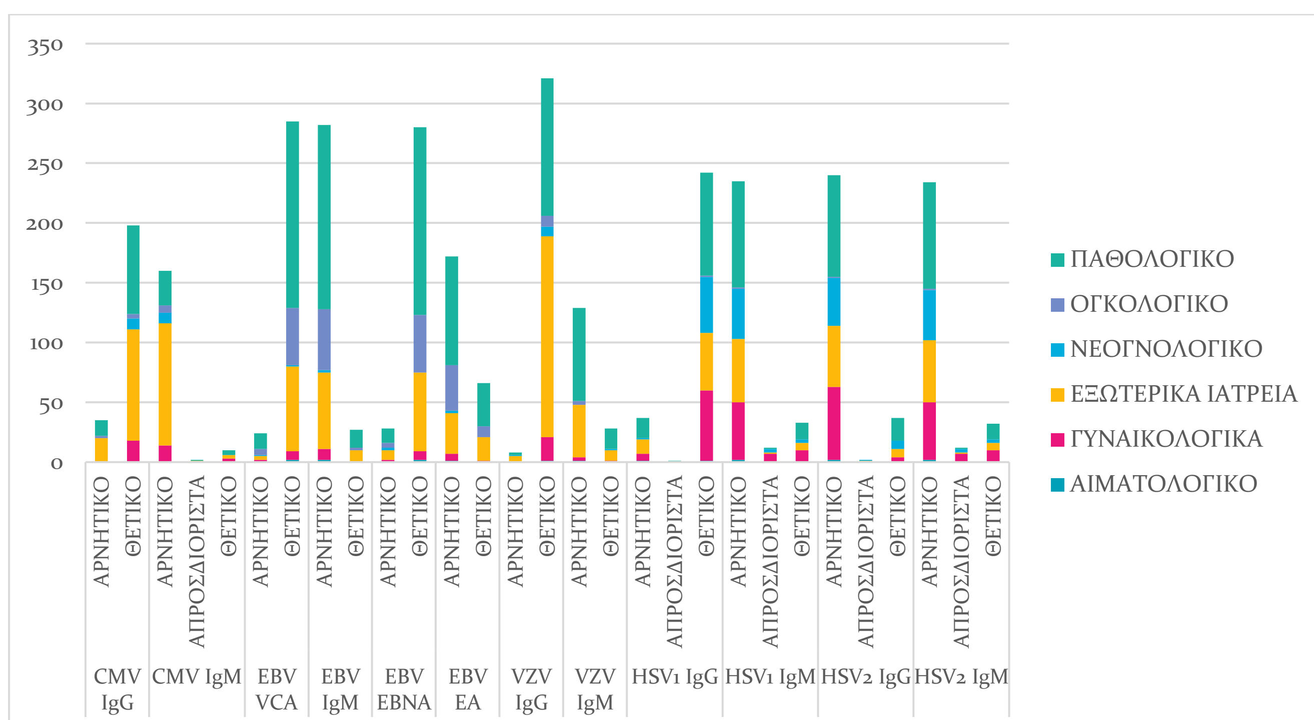
	HSV1 IgM			
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	2	0	0	2
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	48	7	10	65
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	53	1	6	60
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	42	3	3	48
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	1	0	0	1
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	89	1	14	104
ΣΥΝΟΛΟ	**235**	**12**	**33**	**280**

Πίνακας 29. Αρνητικά, απροσδιόριστα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού HSV2

	HSV2 IgG			
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	2	0	0	2
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	61	0	4	65
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	51	1	7	59
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	40	1	7	48
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	1	0	0	1
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	85	0	19	104
ΣΥΝΟΛΟ	**240**	**2**	**37**	**279**

Πίνακας 30. Αρνητικά, απροσδιόριστα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού HSV2

	HSV2 IgM			
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	2	0	0	2
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	48	7	10	65
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	52	1	6	59
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	42	3	3	48
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	1	0	0	1
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	89	1	13	103
ΣΥΝΟΛΟ	**234**	**12**	**32**	**278**



Διάγραμμα 5. Σύνοψη θετικών, απροσδιόριστων και αρνητικών αντισωμάτων των μελετηθέντων ιών ανά κλινική

Μέσα από τη συλλογή και μελέτη των περιστατικών, έγιναν συγκεκριμένες παρατηρήσεις μεταξύ των τιμών των διαφόρων αντισωμάτων του ιού EBV. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μεγάλη διαφορά μεταξύ των τιμών των αντισωμάτων EBV VCA – EBV IgM, και κυρίως μεταξύ EBV VCA – EBV EBNA. Έτσι συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν 114 ιατρικά ιστορικά, βάσει των αντίστοιχων παρατηρήσεων,, εκ των οποίων 56 ήταν αντρών και 58 γυναικών.

Μετά την καταχώρησή τους στο υπολογιστικό πρόγραμμα, έγινε ανάλυση σε αιματολογικούς (αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, αιμοπετάλια) και βιοχημικούς παράγοντες [σάκχαρο (γλυκαιμία), κρεατινίνη, τρανσαμινάσες SGPT/ ALT, SGOT/ AST, ουρία, αλκαλική φωσφατάση (ALP), C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)].

Πίνακας 31. Αριθμός περιστατικών ανά αιματολογικό και βιοχημικό μελετηθέντα παράγοντα

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ		Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ	ΧΑΜΗΛΗ	8	7,0
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ	ΧΑΜΗΛΟΣ	5	4,4
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	ΥΨΗΛΑ	2	1,8

	ΧΑΜΗΛΑ	5	4,4
ΣΑΚΧΑΡΟ (γλυκαιμία)	ΥΨΗΛΟ	4	3,5
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	ΘΕΤΙΚΟΣ	12	10,5
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ	ΥΨΗΛΗ	3	2,6
	ΧΑΜΗΛΗ	2	1,8
SGPT/ALT, SGOT/AST	ΥΨΗΛΕΣ	13	11,4
C ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	ΥΨΗΛΗ	7	6,1
ΟΥΡΙΑ	ΥΨΗΛΗ	2	1,8
	ΧΑΜΗΛΗ	3	2,6
ALP	ΥΨΗΛΗ	4	3,5

Οι σημαντικότεροι αιματολογικοί παράγοντες, είναι η αιμοσφαιρίνη, ο αιματοκρίτης και τα αιμοπετάλια, ενώ οι σημαντικότεροι βιοχημικοί παράγοντες είναι το σάκχαρο, η κρεατινίνη, οι τρανσαμινάσες SGPT/ ALT και SGOT/ AST, η ουρία, η αλκαλική φωσφατάση (ALP) και η C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Η αιμοσφαιρίνη παρατηρήθηκε ότι συνήθως ήταν χαμηλή, όπως επίσης και οι υπόλοιποι αιματολογικοί παράγοντες. Το σάκχαρο ήταν ως επί των πλείστων υψηλό, καθώς παρατηρήθηκαν και αρκετές περιπτώσεις θετικές για διαβήτη. Επίσης, υψηλές τιμές παρατηρήθηκαν και στη περίπτωση των τρανσαμινασών.

Μέσα από τα 114 ιστορικά, έγινε παρατήρηση επίσης 114 ασθενειών, με σύνολο κρουσμάτων τα 261. Οι ασθένειες αυτές συσχετίσθηκαν κατά κύριο λόγο με τον EBV και σε μικρότερο βαθμό και με τον CMV. Συγκεκριμένα:

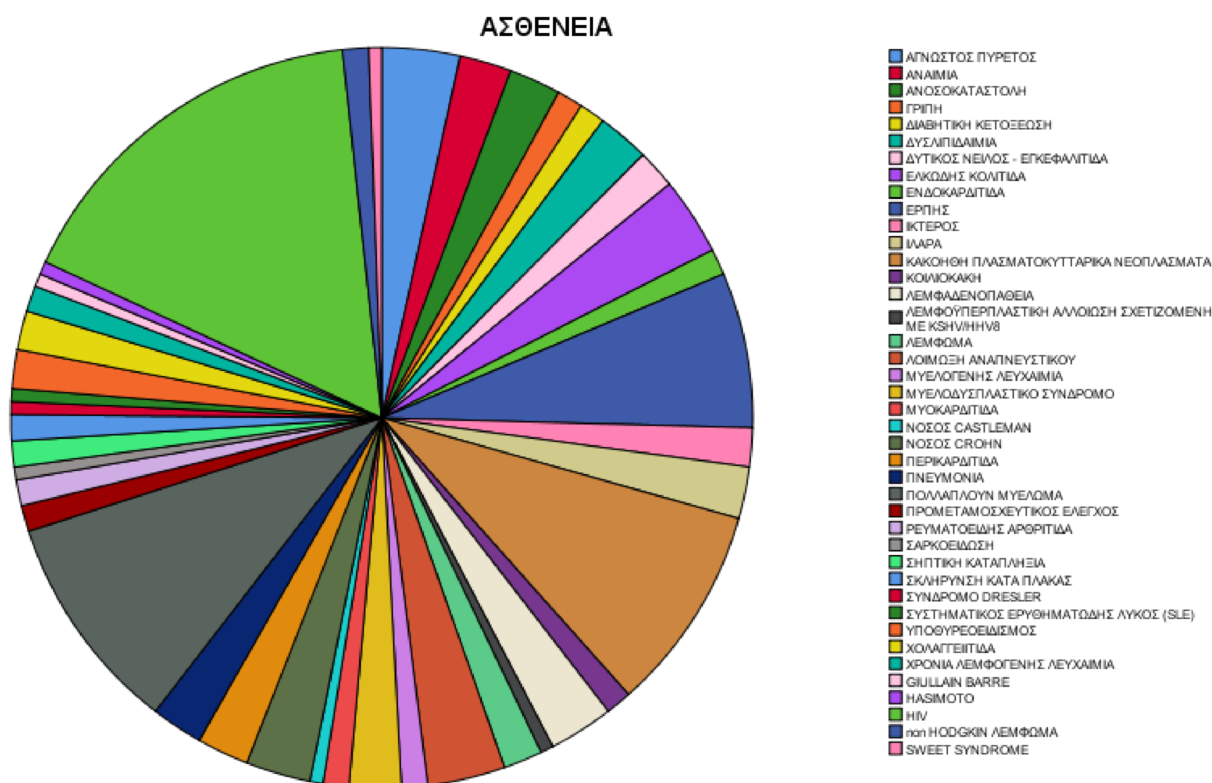
Πίνακας 32. Παρατηρηθέντες ασθένειες και αριθμός περιστατικών αυτών

ΑΣΘΕΝΕΙΑ	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)
ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ	1	,4
ΑΓΝΩΣΤΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ	6	2,3
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟ ΕΞΑΝΘΗΜΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	1	,4
ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ	1	,4
ΑΝΑΙΜΙΑ	4	1,5
ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑ	1	,4

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ	4	1,5
ΑΡΡΥΘΜΙΑ	1	,4
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ	1	,4
ΓΑΣΤΡΑΛΓΙΑ	1	,4
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	1	,4
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΤΙΔΑ	1	,4
ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ	1	,4
ΓΡΙΠΗ	2	,8
ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗ	2	,8
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ	1	,4
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	4	1,5
ΔΥΤΙΚΟΣ ΝΕΙΛΟΣ - ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ	3	1,1
ΕΓΚΕΦΑΛΙΤΙΔΑ	1	,4
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	6	2,3
ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	2	,8
ΕΠΙΓΑΣΤΡΑΛΓΙΑ	1	,4
ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	1	,4
ΕΠΙΔΥΔΙΜΙΤΙΔΑ	1	,4
ΕΠΙΛΗΨΙΑ	1	,4
ΕΡΠΗΣ	12	4,6
ΕΡΥΘΡΑ	1	,4
ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	1	,4
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α	1	,4
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β	2	,8
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Ε	1	,4
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C	2	,8
ΗΠΑΤΟΜΕΓΑΛΙΑ	1	,4
ΗΠΑΤΟΣΠΛΗΝΟΜΕΓΑΛΕΙΑ	1	,4
ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΟΠΕΝΙΑ	2	,8
ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ	1	,4
ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΑΛΓΟΣ	1	,4
ΙΚΤΕΡΟΣ	3	1,1
ΙΛΑΡΑ	4	1,5
ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ	1	,4
ΙΩΣΥΝΟΦΙΛΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ	1	,4
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	1	,4
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ ΒΡΟΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	1	,4

ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ ΟΡΧΕΟΣ	1	,4
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	1	,4
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ ΩΟΘΗΚΗΣ	1	,4
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΥΡΟΛΙΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	1	,4
ΚΑΚΟΗΘΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ	16	6,1
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	2	,8
ΚΙΡΡΩΣΗ	1	,4
ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ ΚΑΙ ΠΥΕΛΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	1	,4
ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ	2	,8
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ/ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΑΚΟΠΗ	3	1,1
ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ	1	,4
ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ	5	1,9
ΛΕΜΦΟΠΕΝΙΑ	1	,4
ΛΕΜΦΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ KSHV/HHV8	1	,4
ΛΕΜΦΩΜΑ	3	1,1
ΛΙΘΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΠΟΡΟΥ	1	,4
ΛΙΠΟΣ	1	,4
ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ	6	2,3
ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ Cl. difficile	1	,4
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	1	,4
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΚΑΡΔΙΑΣ	1	,4
ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	2	,8
ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	4	1,5
ΜΥΚΗΤΙΑΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	1	,4
ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	2	,8
ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ ΤΡΙΔΥΜΟΥ	1	,4
ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	1	,4
ΝΕΦΡΟΓΕΝΗΣ ΑΠΙΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	1	,4
ΝΕΦΡΟΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	1	,4
ΝΟΣΟΣ CASTLEMAN	1	,4
ΝΟΣΟΣ CROHN	5	1,9
ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	1	,4
ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ	2	,8
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΕΝΖΥΜΩΝ ΟΡΟΥ	2	,8
ΠΕΠΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ	1	,4
ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	4	1,5

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ	4	1,5
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	1	,4
ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ	17	6,5
ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΕΣ ΩΟΘΗΚΕΣ	1	,4
ΠΡΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	2	,8
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	2	,8
ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ	1	,4
ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ	2	,8
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ	2	,8
ΣΠΛΗΝΟΜΕΓΑΛΙΑ	1	,4
ΣΤΗΘΑΓΧΗ	1	,4
ΣΥΝΔΡΟΜΟ DRESLER	1	,4
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ (SLE)	1	,4
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΛΙΘΙΟΥ	1	,4
ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΑΙΜΙΑ	2	,8
ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	1	,4
ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑ	1	,4
ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ	1	,4
ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ	1	,4
ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	3	1,1
ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ	1	,4
ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ	1	,4
ΧΑΠ	1	,4
ΧΝΑ	1	,4
ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ	3	1,1
ΧΟΛΟΚΥΣΤΙΤΙΔΑ	2	,8
ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ	2	,8
ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ	1	,4
ΧΡΟΝΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΘΑΘΕΙΑ	1	,4
ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	2	,8
GIULLAIN BARRE	1	,4
HASIMOTO	1	,4
HIV	29	11,1
non HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑ	2	,8
SWEET SYNDROME	1	,4
ΣΥΝΟΛΟ	**261**	**100,0**



Διάγραμμα 6. Συσχετιζόμενες ασθένειες με τον ιό EBV

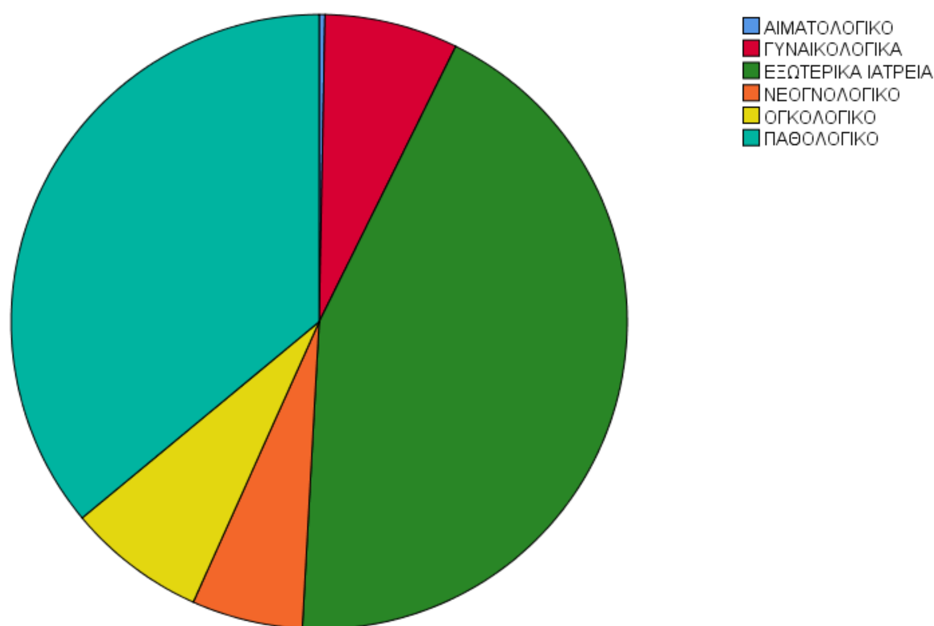
Επιδημιολογική μελέτη

Συγκεντρώθηκαν, αναλύθηκαν και μελετήθηκαν 2626 δείγματα περιστατικά ασθενών διαφόρων κλινικών και εξωτερικών ασθενών, του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα».

Συγκεκριμένα, στο σύνολο των ασθενών ανά ομάδα κλινικών τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:

Πίνακας 33. Κατανομή περιστατικών ανά κλινική

ΚΛΙΝΙΚΕΣ	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	8	,3
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	184	7,0
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	1144	43,6
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	153	5,8
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	191	7,3
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	946	36,0
ΣΥΝΟΛΟ	**2626**	**100,0**



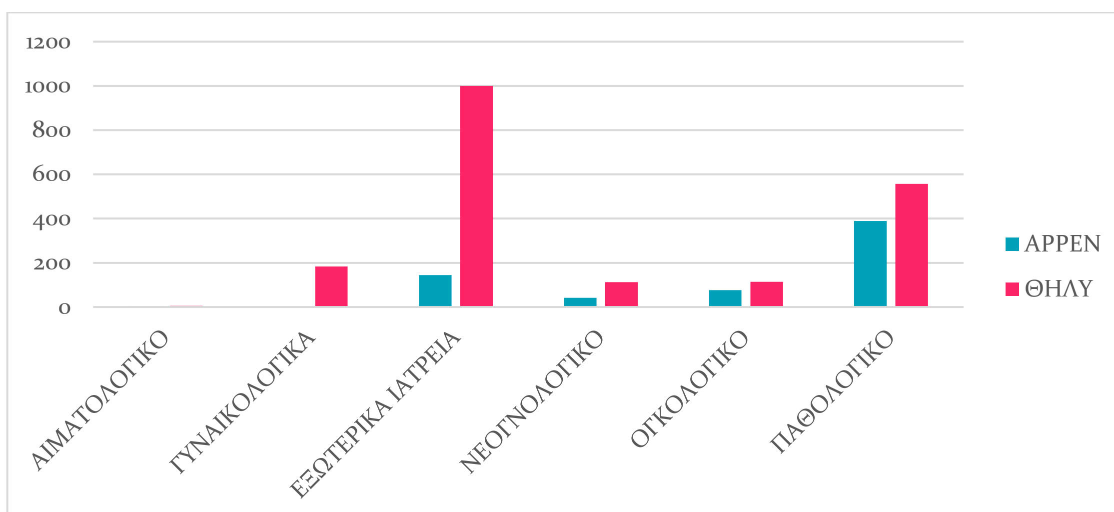
Διάγραμμα 7. Ασθενείς ανά ομάδα κλινικών

Παρατηρούμε ότι τα μεγαλύτερα ποσοστά, ανήκουν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία (είτε γυναικολογικά, είτε της θεραπευτικής κλινικής) καθώς επίσης και στο σύνολο των παθολογικών κλινικών.

Μεταξύ των δειγμάτων συγκαταλέχθηκαν άντρες και γυναίκες. Συγκεκριμένα η κατανομή τους μεταξύ των κλινικών ήταν η εξής:

Πίνακας 34. Κατανομή ασθενών, αντρών και γυναικών, ανά κλινική

		ΑΡΡΕΝ	ΘΗΛΥ	Ποσοστό επί τις εκατό (%)
ΚΛΙΝΙΚΕΣ	ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	2	6	8
	ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	0	184	184
	ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	144	1000	1144
	ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	41	112	153
	ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	77	114	191
	ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	389	557	946
ΣΥΝΟΛΟ		**653**	**1973**	**2626**



Διάγραμμα 8. Άντρες και γυναίκες ασθενείς ανά κλινική

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που προσέρχονται είναι γυναίκες, κάτι το οποίο φαίνεται και από τα εξωτερικά ιατρεία, λόγω της σειράς διαγνωστικών εξετάσεων κατά τον προγεννητικό έλεγχο, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Επίσης, μία επιπλέον παρατήρηση, πέρα των ορίων της συγκεκριμένης μελέτης, είναι ότι στα νεογνά έχουμε μεγαλύτερο ποσοστό γεννήσεων θηλυκών απογόνων.

Τα χρονικά πλαίσια της επιδημιολογικής έρευνας κυμαίνονται σε χρονικό εύρος από το 2003 και συγκεκριμένα τον μήνα Ιανουάριο, μέχρι και τον Μάιο του 2018. Συγκεκριμένα:

Πίνακας 35. Έτος διεξαγωγής διαγνωστικών εξετάσεων

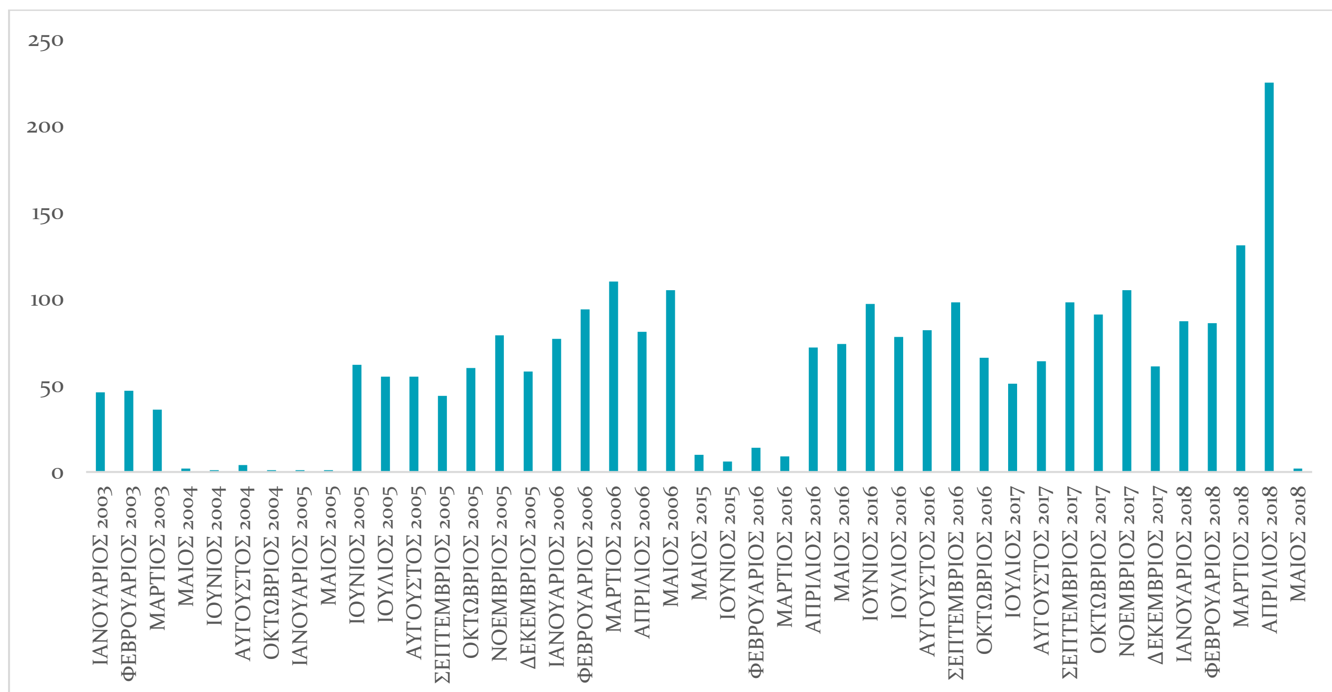
Έτος διεξαγωγής διαγνωστικών εξετάσεων

Μήνας και Έτος	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2003	46	1,8
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2003	47	1,8
ΜΑΡΤΙΟΣ 2003	36	1,4
ΜΑΙΟΣ 2004	2	,1
ΙΟΥΝΙΟΣ 2004	1	,0
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2004	4	,2

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2004	1	,0
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2005	1	,0
ΜΑΙΟΣ 2005	1	,0
ΙΟΥΝΙΟΣ 2005	62	2,4
ΙΟΥΛΙΟΣ 2005	55	2,1
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2005	55	2,1
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2005	44	1,7
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2005	60	2,3
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2005	79	3,0
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2005	58	2,2
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2006	77	2,9
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2006	94	3,6
ΜΑΡΤΙΟΣ 2006	110	4,2
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2006	81	3,1
ΜΑΙΟΣ 2006	105	4,0
ΜΑΙΟΣ 2015	10	,4
ΙΟΥΝΙΟΣ 2015	6	,2
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2016	14	,5
ΜΑΡΤΙΟΣ 2016	9	,3
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2016	72	2,7

ΜΑΙΟΣ 2016	74	2,8
ΙΟΥΝΙΟΣ 2016	97	3,7
ΙΟΥΛΙΟΣ 2016	78	3,0
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2016	82	3,1
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2016	98	3,7
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2016	66	2,5
ΙΟΥΛΙΟΣ 2017	51	1,9
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2017	64	2,4
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2017	98	3,7
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2017	91	3,5
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2017	105	4,0
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2017	61	2,3
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2018	87	3,3
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2018	86	3,3
ΜΑΡΤΙΟΣ 2018	131	5,0
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2018	225	8,6
ΜΑΙΟΣ 2018	2	,1
ΣΥΝΟΛΟ	**2626**	**100,0**

Χάρη σε αυτό το μεγάλο χρονικό πλαίσιο αναλύσεων, δύναται να δοθεί και μία ευρύτερη εικόνα επιδημιολογίας και ανάλυσης του ποσοστού προσέλευσης των ασθενών, ανά μήνα και έτος, για την ορολογική διάγνωσή τους στην ομάδα των ερπητοϊών. Φαίνεται πως υπήρχαν αυξημένες εισαγωγές από τον Σεπτέμβριο του 2005 έως και τον Μάιο του 2006, καθώς επίσης και στο χρονικό διάστημα από τον Ιούνιο του 2016 και μετά.



Διάγραμμα 9. Αριθμός περιστατικών ανά έτος διεξαγωγής διαγνωστικών εξετάσεων

Στα δείγματα τα οποία εξετάσθηκαν με τη μέθοδο χημειοφωταύγειας (CLIA) για τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων σε δείγματα ορού ή πλάσματος για Κυτταρομεγαλοϊό (CMV), Epstein – Barr Virus(EBV), Έρπητες τύπου I και II (HSV1/2) και Έρπητα ζωστήρα (VZV), περιλαμβάνονται άντρες και γυναίκες ασθενείς. Συγκεκριμένα:

Πίνακας 36. Ασθενείς ανά φύλο

Φύλο ασθενών	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)
ΑΡΡΕΝ	653	24,9
ΘΗΛΥ	1973	75,1
ΣΥΝΟΛΟ	**2626**	**100,0**

Η κατανομή των αρνητικών και θετικών δειγμάτων συνολικά ήταν η εξής:

Πίνακας 37. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού CMV

CMV IgG	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0,5 AU/ mL)	39	11,4	1,5
ΘΕΤΙΚΟ (>0,5 AU/ mL)	302	88,6	11,5
ΣΥΝΟΛΟ	**341**	**100,0**	**13,0**

Παρατηρεί κανείς πως σε ποσοστό 11,5% των εξετασθέντων για το συγκεκριμένο αντίσωμα και 88,6% επί των συνολικών δειγμάτων, βρέθηκαν θετικοί για το αντίσωμα IgG του κυτταρομεγαλοϊού. Αυτό δείχνει πως στα συγκεκριμένα ποσοστά, είτε ότι διένυαν δευτεροπαθή μόλυνση από τον ιό, είτε ότι απλώς τα αντισώματα ήταν μνημονικά.

Πίνακας 38. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού CMV

CMV IgM	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0.7 COI)	162	88,5	6,2
ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (>0.7 - <1 COI)	5	2,7	,2
ΘΕΤΙΚΟ (>1 COI)	16	8,7	,6
ΣΥΝΟΛΟ	**183**	**100,0**	**7,0**

Παρατηρείται ότι υπήρχαν 16 θετικά δείγματα για το αντίσωμα IgM. Αυτό σημαίνει πως οι 16 ασθενείς διένυαν εκείνη την περίοδο πρωτογενή λοίμωξη από τον CMV. Επίσης, υπήρχαν 5 ακόμη δείγματα, τα οποία όμως είχαν τιμές μεταξύ της ζώνης στην οποία τα αποτελέσματα θεωρούνται αμφιβόλως θετικά και συνιστάται επανάληψη της εξέτασης.

Πίνακας 39. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα VCA – IgG του ιού EBV

EBV VCA	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<20 U/mL)	95	8,1	3,6
ΘΕΤΙΚΟ (>20 U/ mL)	1078	91,9	41,1
ΣΥΝΟΛΟ	**1173**	**100,0**	**44,7**

Πίνακας 40. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού EBV

EBV IgM	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<20 U/mL)	1069	91,1	40,7
ΘΕΤΙΚΟ (>20 U/ mL)	105	8,9	4,0
ΣΥΝΟΛΟ	**1174**	**100,0**	**44,7**

Πίνακας 41. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα EBNA του ιού EBV

EBV EBNA	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<5 U/mL)	99	8,4	3,8
ΘΕΤΙΚΟ (>5 U/ mL)	1074	91,6	40,9
ΣΥΝΟΛΟ	**1173**	**100,0**	**44,7**

Πίνακας 42. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα EA του ιού EBV

EBV EA	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<10 U/mL)	311	73,0	11,8
ΘΕΤΙΚΟ (>10 U/ mL)	115	27,0	4,4
ΣΥΝΟΛΟ	**426**	**100,0**	**16,2**

Πίνακας 43. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού VZV

VZV IgG	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (0 – 150 IU/ mL)	11	2,8	,4
ΘΕΤΙΚΟ (> 150 IU/ mL)	379	97,2	14,4
ΣΥΝΟΛΟ	**390**	**100,0**	**14,9**

Πίνακας 44. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού VZV

VZV IgM	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (0 – 0.9 COI)	219	86,9	8,3
ΘΕΤΙΚΟ (> 0.9 COI)	33	13,1	1,3
ΣΥΝΟΛΟ	**252**	**100,0**	**9,6**

Από τους πίνακες 39 και 40, γίνεται παρατήρηση ότι στους 390 ασθενείς, οι 379 έχουν περάσει ανεμευλογιά παλαιότερα (πίνακας 39) και ότι στους 252, οι 33 ασθενείς την διένυαν τη στιγμή της διαγνωστικής εξέτασης (πίνακας 40). Όπως ήδη αναφέρθηκε τα αντισώματα IgM αποτελούν δείκτη για διάγνωση πρωτοπαθούς ιικής μόλυνσης.

Όπως και στον ιό EBV, έτσι και στον ιό απλού έρπητα, γίνεται συνδυασμός στην μελέτη των αποτελεσμάτων των απαιτούμενων αντισωμάτων για τη διάγνωση του ιού. Συγκεκριμένα, αν τα αποτελέσματα για HSV1/2 IgG και HSV1/2 IgM αντισώματα είναι αρνητικά, τότε τα εξετασθέντα άτομα δεν έχουν εκτεθεί στον ιό, άρα είναι αρνητικά στην παρουσία IgG στον HSV1 και στον HSV2. Αν το αποτέλεσμα είναι θετικό για HSV1/2 IgG αλλά αρνητικό για HSV1/2 IgM, τότε υπάρχει λοίμωξη αποκλειστικά από τον HSV1. Αν τα αποτελέσματα είναι θετικά και για HSV1/2 IgG και για HSV1/2 IgM, τότε υπάρχει λοίμωξη αποκλειστικά από τον HSV2 ή σχετιζόμενες λοιμώξεις με την λοίμωξη από τον HSV1 και τον HSV2. Όσα περιστατικά έχουν αποτελέσματα εντός των τιμών της «γκρίζας ζώνης», τότε θεωρούνται αμφιβόλως θετικά και συνιστάται άμεση επανάληψη.

Πίνακας 45. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού HSV1

HSV1 IgG	**Αριθμός περιστατικών**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%)**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο**
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0.9 COI)	153	9,8	5,8
ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (0.9 – 1.1 COI)	9	,6	,3
ΘΕΤΙΚΟ (>1.1 COI)	1396	89,6	53,2
ΣΥΝΟΛΟ	**1558**	**100,0**	**59,3**

Πίνακας 46. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού HSV1

HSV1 IgM	**Αριθμός περιστατικών**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%)**	**Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο**
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0.9 COI)	1372	88,3	52,2
ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (0.9 – 1.1 COI)	56	3,6	2,1
ΘΕΤΙΚΟ (>1.1 COI)	126	8,1	4,8
ΣΥΝΟΛΟ	**1554**	**100,0**	**59,2**

Όσον αφορά τον απλό έρπητα τύπου 1, γίνεται η παρατήρηση ότι 126 περιστατικά, ασθενούν λόγω του ιού, ενώ τα 56 από αυτά είναι αμφιλεγόμενα ως προς τη θετικότητά τους.

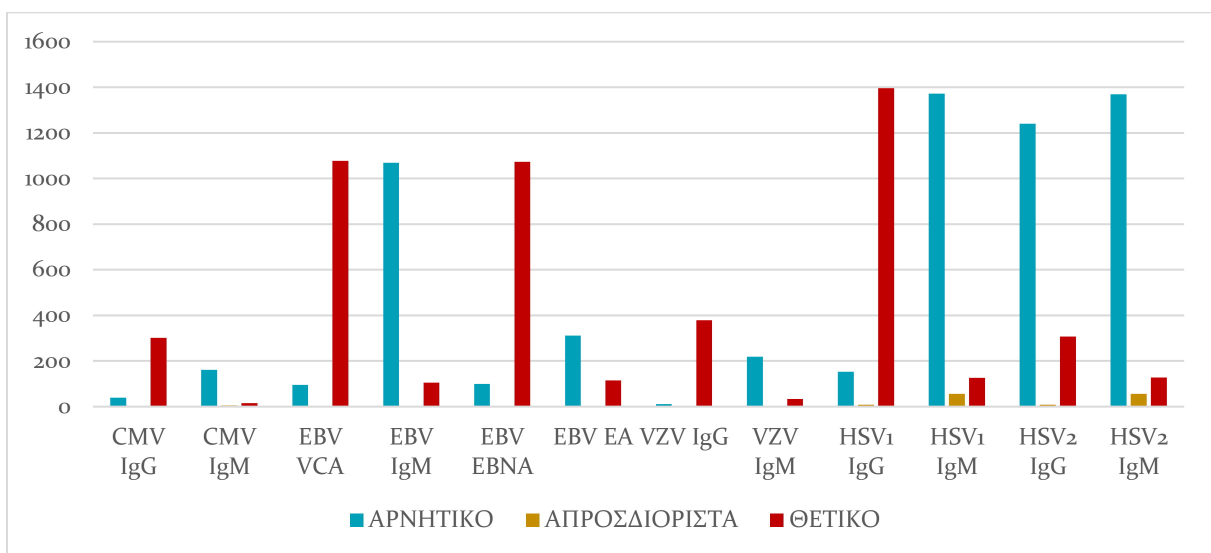
Πίνακας 47. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού HSV2

HSV2 IgG	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0.9 COI)	1240	79,7	47,2
ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (0.9 – 1.1 COI)	9	,6	,3
ΘΕΤΙΚΟ (>1.1 COI)	307	19,7	11,7
ΣΥΝΟΛΟ	**1556**	**100,0**	**59,3**

Πίνακας 48. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού HSV2

HSV2 IgM	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό επί τις εκατό (%)	Ποσοστό επί τις εκατό (%) στο σύνολο
ΑΡΝΗΤΙΚΟ (<0.9 COI)	1369	88,2	52,1
ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ (0.9 – 1.1 COI)	56	3,6	2,1
ΘΕΤΙΚΟ (>1.1 COI)	127	8,2	4,8
ΣΥΝΟΛΟ	**1552**	**100,0**	**59,1**

Παρατηρείται, πως όσον αφορά τον απλό έρπητα τύπου 2, 127 περιστατικά βρέθηκαν θετικά, ενώ 56 ασθενείς έχουν αμφιλεγομένως θετικά αποτελέσματα.



Διάγραμμα 10. Ποσοστά θετικότητας ή μη των αντισωμάτων των εξεταζόμενων ιών (CMV, EBV, VZV, HSV1/2).

Η αντίστοιχη κατανομή των θετικών, αμφιλεγόμενων και αρνητικών δειγμάτων ανά κλινική ήταν η εξής:

Πίνακας 49. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού CMV

	CMV IgG		
ΚΛΙΝΙΚΕΣ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	0	19	19
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	20	118	138
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	0	9	9
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	2	5	7
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	17	151	168
ΣΥΝΟΛΟ	**39**	**302**	**341**

Πίνακας 50. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού CMV

	CMV IgM			
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	14	0	3	17
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	102	2	3	107
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	9	0	0	9
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	6	0	0	6
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	31	3	10	44
ΣΥΝΟΛΟ	**162**	**5**	**16**	**183**

Ασθενείς θετικοί για πρωτογενή αλλά και δευτερογενή λοίμωξη από τον CMV, παρατηρούνται κυρίως στα εξωτερικά ιατρεία και στις παθολογικές κλινικές.

Πίνακας 51. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα VCA – IgG του ιού EBV

	EBV VCA		
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	0	8	8
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	4	18	22
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	20	265	285
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	1	4	5
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	19	154	173
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	51	629	680
ΣΥΝΟΛΟ	**95**	**1078**	**1173**

Πίνακας 52. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού EBV

	EBV IgM		
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	5	3	8
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	20	2	22
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	239	46	285
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	5	0	5
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	163	10	173
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	637	44	681
ΣΥΝΟΛΟ	**1069**	**105**	**1174**

Πίνακας 53. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα EBNA του ιού EBV

	EBV EBNA		
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	3	5	8
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	3	19	22
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	38	247	285
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	2	3	5
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	13	158	171
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	40	642	682
ΣΥΝΟΛΟ	**99**	**1074**	**1173**

Πίνακας 54. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα EA του ιού EBV

	EBV EA		
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	3	2	5
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	8	2	10
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	80	39	119
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	4	0	4
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	56	13	69
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	160	59	219
ΣΥΝΟΛΟ	**311**	**115**	**426**

Μέσω των αποτελεσμάτων για τον EBV, φαίνεται ότι θετικά αποτελέσματα υπήρχαν κυρίως στα εξωτερικά ιατρεία, στις παθολογικές κλινικές αλλά και στην ογκολογική κλινική.

Πίνακας 55. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού VZV

	VZV IgG		
ΚΛΙΝΙΚΗ	**ΑΡΝΗΤΙΚΟ**	**ΘΕΤΙΚΟ**	**ΣΥΝΟΛΟ**
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	0	1	1
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	0	21	21
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	6	182	188
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	1	8	9
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	0	10	10
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	4	157	161

ΣΥΝΟΛΟ	**11**	**379**	**390**

Πίνακας 56. Αρνητικά και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού VZV

	VZV IgM		
ΚΛΙΝΙΚΗ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	1	0	1
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	4	1	5
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	62	10	72
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	0	1	1
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	4	0	4
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	148	21	169
ΣΥΝΟΛΟ	**219**	**33**	**252**

Στην περίπτωση της ανεμευλογιάς, και πάλι έχουμε το μεγαλύτερο αριθμό περιστατικών στα εξωτερικά ιατρεία και στις παθολογικές κλινικές.

Πίνακας 57. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού HSV1

	HSV1 IgG			
ΚΛΙΝΙΚΗ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ	ΘΕΤΙΚΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	1	0	1	2
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	12	1	131	144
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	83	4	659	746
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	7	1	130	138

ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	1	0	13	14
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	49	3	462	514
ΣΥΝΟΛΟ	**153**	**9**	**1396**	**1558**

Πίνακας 58. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού HSV1

	HSV1 IgM			
ΚΛΙΝΙΚΗ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ	ΘΕΤΙΚΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	2	0	0	2
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	111	13	20	144
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	669	30	44	743
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	124	4	10	138
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	12	1	1	14
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	454	8	51	513
ΣΥΝΟΛΟ	**1372**	**56**	**126**	**1554**

Παρατηρείται, ότι για τον απλό έρπητα τύπου 1, υπάρχουν ασθενείς από όλες τις νοσοκομειακές κλινικές αλλά φυσικά και στα εξωτερικά ιατρεία. Ασθενείς του αιματολογικού τομέα δεν είναι θετικοί στον ιό, όμως νοσούντες υπάρχουν σε όλες τις υπόλοιπες κλινικές.

Πίνακας 59. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgG του ιού HSV2

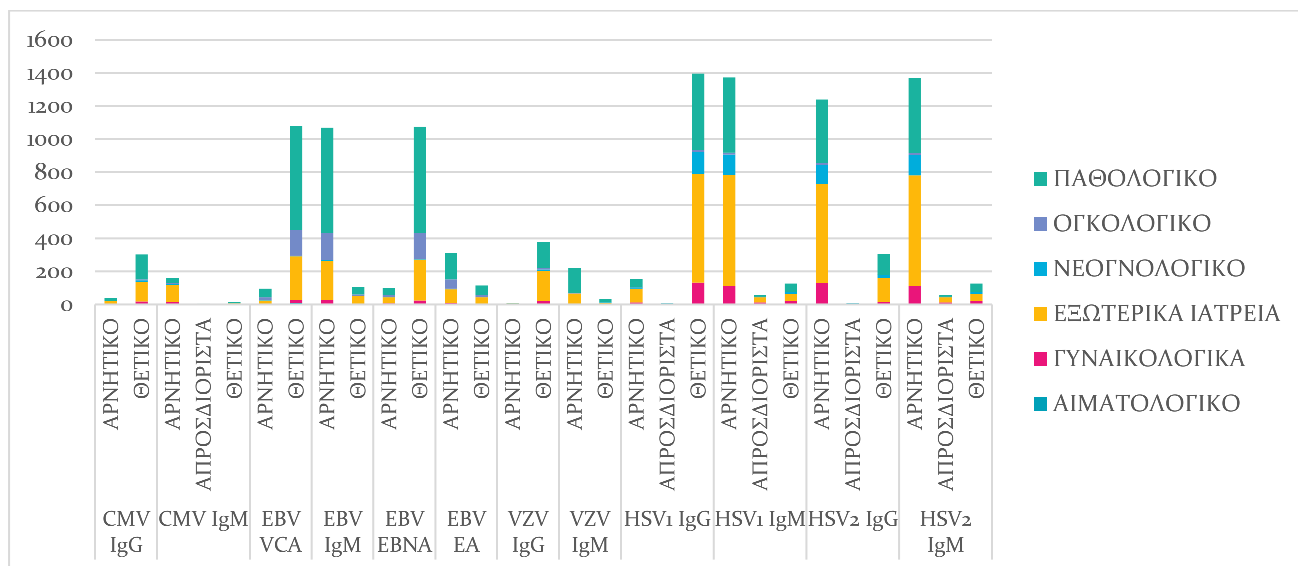
	HSV2 IgG			
ΚΛΙΝΙΚΗ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ	ΘΕΤΙΚΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	2	0	0	2
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	128	0	16	144
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	598	3	143	744
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	116	3	19	138
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	13	0	1	14
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	383	3	128	514
ΣΥΝΟΛΟ	**1240**	**9**	**307**	**1556**

Πίνακας 60. Αρνητικά, αμφιλεγόμενα και θετικά δείγματα για τα αντισώματα IgM του ιού HSV2

	HSV2 IgM			
ΚΛΙΝΙΚΗ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΑ	ΘΕΤΙΚΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ	2	0	0	2
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	111	13	20	144
ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ	668	30	45	743
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΟ	124	4	10	138
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ	12	1	1	14
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	452	8	51	511

ΣΥΝΟΛΟ	1369	56	127	1552

Ο έρπης των γεννητικών οργάνων (τύπου 2), φαίνεται ότι υπάρχει σε όλες τις κλινικές. Σημαντική παρατήρηση, πέρα των θετικών αποτελεσμάτων στις παθολογικές κλινικές και τα εξωτερικά ιατρεία βλέπουμε θετικά αποτελέσματα και στις γυναικολογικές κλινικές αλλά και στο νεογνολογικό. Μάλιστα φαίνεται ότι μεταξύ γυναικολογικών και νεογνολογικού, το 50% των παιδιών που γεννιούνται – όσων αφορά το νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» – πάσχουν από τον έρπητα τύπου 2.



Διάγραμμα 11. Σύνοψη θετικών, απροσδιόριστων και αρνητικών αντισωμάτων των μελετηθέντων ιών ανά κλινική

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρατηρήσεις Επιδημιολογικής Μελέτης

Από την επιδημιολογική μελέτη, παρατηρήθηκε πως το 8,7% των ασθενών είχε πρωτοπαθή και το 88,6% δευτεροπαθή λοίμωξη από τον **κυτταρομεγαλοϊό**. Όσο αναφορά τον ιό **EBV**, 8,9% νοσούσαν για πρώτη φορά έναντι του 91,6% όπου είχαν νοσήσει ξανά από τον ιό. Το 13% των ασθενών που εξετάσθησαν για τον ιό της **ανεμευλογιάς**, έπασχαν για πρώτη φορά, ενώ το 91,6% είχε νοσήσει και παρουσίαζε επανέξαρση της ασθένειας με τη μορφή του ζωστήρα.

Όσον αφορά τους ιούς του **απλού έρπητα**, το 8,1% έπασχε από πρωτοπαθή ενώ το 89,6% από δευτεροπαθή μόλυνση για τον έρπητα τύπου 1 και για τον έρπητα τύπου 2, το 8,2% των ασθενών νοσούσε την στιγμή της εξέτασης πρώτη φορά ενώ το 19,7% παρουσίαζε δευτεροπαθή μόλυνση.

Από το σύνολο των εξετάσεων που μελετήθηκαν, φάνηκε πως δεν έπαιζε ιδιαίτερο ρόλο στα αποτελέσματα η ηλικία των ασθενών, όπως ίσχυε και στη περίπτωση του φύλου. Όμως, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις των ιών του απλού έρπητα, παρατηρήθηκε ιδιαίτερη συσχέτιση ως προς τη κοινωνική τάξη των ασθενών και τον τρόπο ζωής τους.

Οι παρατηρήσεις μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων δείχνουν πως στα περιστατικά των εξωτερικών ιατρείων, το μεγαλύτερο ποσοστό εξωτερικών περιστατικών ανήκουν σε γυναίκες εγκυμονούσες, οι οποίες προσέρχονται για προγεννητικό εργαστηριακό έλεγχο. Παρατηρήθηκε επίσης, πως ασθενείς με HIV είναι επιρρεπείς σε **HSV1**, **HSV2** αλλά και **EBV**, πιθανώς λόγω ανοσοανεπάρκειας.

Όσον αφορά τη νεογνολογική κλινική, νεογνά ανεξαρτήτως φύλου, σε εξετάσεις για **HSV1** και **HSV2** είναι θετικά είτε λόγω κάθετης μεταβίβασης αντισωμάτων, είτε στη περίπτωση **HSV2** λόγω μόλυνσης τους κατά τη γέννα, από τη μητέρα. Κάθετη μεταβίβαση ισχύει και για αντισώματα **EBV**, όπως και μόλυνση κατά τη γέννα στη περίπτωση του **CMV**.

Στην ογκολογική κλινική, οι ασθενείς φαίνεται να είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε μολύνσεις από **HSV**, κυρίως τύπου 1, συνήθως λόγω εξασθενημένου ανοσοποιητικού, καθώς και **EBV**, ο οποίος όμως, αποδεδειγμένα, συνδέεται με διαφόρους τύπους λεμφωμάτων.[36,37,40-42] Αρκετοί ασθενείς προσέρχονται για εργαστηριακό έλεγχο ανά τακτά χρονικά διαστήματα (μηνιαία, εξαμηνιαία ή ετήσια), ανάλογα τις οδηγίες του

εκάστοτε θεράποντος ιατρού. Οι ιολογικές εξετάσεις ανήκουν στην ομάδα των εξετάσεων που εκτελούνται στα προαναφερόμενα χρονικά διαστήματα.

Ασθενείς της παθολογικής πτέρυγας και συγκεκριμένα των μονάδων Τεχνητού Νεφρού και Γαστρεντερολογικού, έκαναν ιολογικές εξετάσεις λόγω προμεταμοσχευτικού και γενικά προεγχειρητικού ελέγχου. Όλοι βρίσκονταν υπό ανοσοκαταστολή, κυρίως με χρήση κορτιζόνης. Αρκετοί βρέθηκαν εξαιτίας αυτού θετικοί στους ιούς **έρπητα τύπου 1** και **EBV**. Επίσης, ενδιαφέρον ήταν το γεγονός ότι από το 2016 και έπειτα παρατηρείται αύξηση περιστατικών με θετικά αντισώματα για **VZV** και VCA, δηλαδή ανεμοβλογιά και λοιμώδη μονοπυρήνωση (λόγω **EBV**) αντίστοιχα. Τα ευρήματα επίσης δείχνουν συχνή λοίμωξη τόσο από **CMV** και **EBV** σε ασθενείς με ελκώδης κολίτιδα και νόσο Crohn, οι οποίοι, πιθανόν, να εξασκούν συνεργιστική δράση, τόσο στην παθογένεια της νόσου, όσο και στην εμφάνιση υποτροπών.

Σε προηγούμενες μελέτες είχε γίνει συσχέτιση του κυτταρομεγαλοϊού περισσότερο με την ελκώδη κολίτιδα παρά με την νόσο του Crohn – στην οποία έπαιζε ρόλο κυρίως ο EBV – και είχε προταθεί η συχνή εξέταση σε ανοσοκατεσταλμένους για πρόληψη ευκαιριακών λοιμώξεων ή ακόμη και κακοηθών νεοπλασιών.[16,43,44]

Παρατήρηση ορογδιαγνωστικής για τον CMV

Οι ορολογικές εξετάσεις δεν έχουν χρησιμότητα στη διάγνωση του CMV. Στους αποδέκτες αλλομοσχεύματος, ο ορολογικός έλεγχος είναι χρήσιμος για τον προσδιορισμό της κατάστασης ορού πριν από τη μεταμόσχευση και για τον εντοπισμό των πρωτοπαθών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αν και η ανίχνευση αντισωμάτων ανοσοσφαιρίνης (Ig)M υποδηλώνει οξεία ή πρόσφατη μόλυνση, το IgM μπορεί να παραμείνει για μήνες μετά την αρχική μόλυνση. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ευρεία μεταβλητότητα στην ευαισθησία και την εξειδίκευση των εμπορικών δοκιμασιών IgM. Με δεδομένους αυτούς τους περιορισμούς, οι δοκιμασίες IgG χρησιμοποιούνται για τη διάκριση πρωτοπαθών από μη αρχικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτές οι δοκιμασίες βασίζονται στην παρατήρηση ότι τα αντισώματα IgG με χαμηλό βαθμό συγγένειας είναι παρόντα κατά τους πρώτους λίγους μήνες μετά την εμφάνιση της μόλυνσης και η αυξανόμενη οξύτητα με την πάροδο του χρόνου αντανακλά την ωρίμανση της ανοσοαπόκρισης.[46]

Παρατηρήσεις για τον ιό Epstein – Barr

Οροδιαγνωστική

Η εργαστηριακή διάγνωση των λοιμώξεων με EBV βασίζεται κυρίως στην οροδιάγνωση. Η ανίχνευση των διαφορετικών αντισωμάτων σε ασθενείς με μολυσματική μονοπυρήνωση θεωρείται διάγνωση πρωτοπαθούς μόλυνσης με EBV. Αυτά τα αντισώματα, αρχικά περιγραφόμενα ως συγκολλητίνες ερυθροκυττάρων, υπάρχουν σε περίπου 90% των περιπτώσεων σε κάποιο σημείο της ασθένειας. Παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό των μικρών παιδιών με μολυσματική μονοπυρήνωση έχουν τα διαφορετικά αντισώματα για τον ιό αρνητικά, κατά ηλικία των 4 ετών, το 80% των παιδιών με πρωτογενή μόλυνση έχουν τα περισσότερα αντισώματα θετικά. Η οροδιαγνωστική για τον EBV μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα με αρνητικό έλεγχο των διαφορετικών αντισωμάτων. Αντισώματα έναντι αρκετών αντιγόνων EBV παράγονται σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια μιας μόλυνσης. Τυπικά, τα αντισώματα κατά του EBV VCA και EA εμφανίζονται κατά την οξεία φάση της λοίμωξης, ενώ τα αντισώματα κατά του EBNA αναπτύσσονται εβδομάδες έως μήνες αργότερα. Οι πρωτογενείς λοιμώξεις μπορούν να διαγνωσθούν ανιχνεύοντας αντισώματα IgM έναντι VCA. Εάν δεν ανιχνευθούν αντισώματα IgM, η παρουσία αντισωμάτων IgG σε VCA και EA, απουσία αντισωμάτων κατά του EBNA, υποδηλώνει έντονα την πρωτογενή ή μετα-οξεία μόλυνση.[46]

Παρατηρήσεις ιστορικών

Μετά από τη λήψη των ιστορικών από ασθενείς από κλινικές του νοσοκομείου και εξωτερικά ιατρεία (56 άντρες και 58 γυναίκες), παρατηρήθηκε μεγάλη συσχέτιση του ιού EBV με αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα αλλά και σύνδρομα, καθώς και με διαφόρους τύπους καρκίνου. Επίσης σε κάποια από τα περιστατικά παρατηρήθηκε και συγκεκριμένο μοτίβο σε αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις.

Η μόλυνση με EBV εκτιμάται ότι επηρεάζει πάνω από το 95% των ενηλίκων παγκοσμίως. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η λοίμωξη με EBV προκαλεί μολυσματική μονοπυρήνωση, μια οξεία λοίμωξη με πολυοργανική εμπλοκή. Η χρόνια λοίμωξη από το EBV σχετίζεται με διάφορους τύπους κακοήθειας, συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος Burkitt και ορισμένων καρκίνων κεφαλής και τραχήλου.

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα αιματολογικά δεδομένα, το μοτίβο που παρατηρήθηκε ήταν αρκετά χαμηλές τιμές, σε σχέση με το φυσιολογικό όριο, στην

αιμοσφαιρίνη, τον αιματοκρίτη και τα αιμοπετάλια. Στις βιοχημικές εξετάσεις, οι τιμές του σακχάρου και της αλκαλικής φωσφατάσης ήταν υψηλές, ενώ των τρανσαμινασών εκτινάσσονταν στα ύψη, κάτι το οποίο είχε παρατηρηθεί και σε άλλη κλινική μελέτη, όπου 49 ασθενείς είχαν ιδιαιτέρως αυξημένες τρανσαμινάσες και είχαν θετικά αντισώματα στον ορό του αίματος έναντι του EBV.[35] Η ουρία και η κρεατινίνη, παρ' όλες τις διακυμάνσεις που παρατηρήθηκαν, δεν φαίνεται να παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στη συσχέτισή τους με τον ιό κατά την κλινική εκτίμηση των εξετάσεων.

Παρατηρηθέντα νοσήματα συσχετιζόμενα με τον EBV

Παρατηρήθηκε πληθώρα από αυτοάνοσα νοσήματα όπως η δυσλιπιδαιμία, ο διαβήτης, η ελκώδης κολίτιδα, η θρομβοπενική πορφύρα, η κοιλιοκάκη, η λεμφαδενοπάθεια, ο νεφρογενής άπιος διαβήτης, το νεφρωσικό σύνδρομο, η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η νόσος Castleman[44], η νόσος του Crohn, η ρευματοειδής αρθρίτιδα[45], η σκλήρυνση κατά πλάκας, το σύνδρομο Dressler, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (SLE), ο υπερθυρεοειδισμός, η υπερχολερυθριναιμία, η υπογλυκαιμία, ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Hasimoto, το σύνδρομο Guillain – Barré και το Sweet syndrome ή αλλιώς οξεία φλεγμονώδης ουδετεροφιλική δερματοπάθεια, κάτι το οποίο δείχνει ότι η παρούσα έρευνα έρχεται σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.[32,46]

Σε πολλά συγγράμματα και έρευνες αναφέρεται η σχέση όχι μόνο του EBV αλλά και του CMV, με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου όπως η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn[16,32], η σκλήρυνση κατά πλάκας[18,32,47,48], ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (SLE)[9,32,49,50], το σύνδρομο Guillain – Barré[9,10,32,33], η απλαστική αναιμία[51] και η θρομβοπενική πορφύρα[9]. Έως τώρα υπήρχαν σχετικές ενδείξεις, αλλά είναι η πρώτη φορά κατά την οποία επιβεβαιώνεται – και ανακαλύπτεται ο σχετικός βιολογικός μηχανισμός – ότι ο εν λόγω ιός μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλές ασθένειες. Μια πρωτεΐνη του ιού EBV, η EBNA2, προσδένεται σε διάφορα σημεία του ανθρώπινου γονιδιώματος, τα οποία σχετίζονται με άλλες παθήσεις πέρα από τη μονοπυρήνωση.[32]

Οι επτά αυτές παθήσεις είναι ο ερυθηματώδης λύκος, η πολλαπλή σκλήρυνση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η κοιλιοκάκη και ο διαβήτης τύπου 1. Η ιδέα ότι το EBV μπορεί να σχετίζεται με την παθογένεση της MS προέρχεται από πρώιμες μελέτες, οι οποίες έδειξαν αυξημένους τίτλους αντισωμάτων EBV στους ορούς των MS έναντι των ασθενών ελέγχου.[47] Οι

πρωτεΐνες που παράγει ο ιός EBV αλληλοεπιδρούν ευρέως με το DNA του ανθρώπου, ενεργοποιώντας τα γονίδια κινδύνου για διάφορες παθήσεις, με συνέπεια να αυξάνεται κατά πολύ ο γενετικός κίνδυνος για την εκδήλωση των παραπάνω ασθενειών.[3,10,32]

Σύμφωνα με έρευνες, η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και η ήπια θρομβοκυτοπενία είναι αναμενόμενες επιπλοκές της μόλυνσης από τον ιό EBV, που συνήθως υποχωρούν αυθόρμητα. Η σπληνική ρήξη, η οποία συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 εβδομάδων της νόσου, είναι σπάνια (<0,5% των περιπτώσεων). Επίσης, οι νευρολογικές επιπλοκές της λοίμωξης με EBV περιλαμβάνουν εγκεφαλίτιδα ή ασηπτική μηνιγγίτιδα και εμφανίζονται σε 1% έως 5% των ασθενών. Ένα ασυνήθιστο σύμπτωμα είναι οι αντιληπτικές παραμορφώσεις των μεγεθών, των σχημάτων και των χωρικών σχέσεων, που είναι γνωστές ως το σύνδρομο "Αλίκη στη χώρα των θαυμάτων" ή τη μεταμορφοψία. Περιστασιακά, έχει αναφερθεί οδυνηρή ηπατίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία, περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα και πνευμονίτιδα με λοιμώξεις με EBV. Ο θάνατος είναι μια πολύ σπάνια επιπλοκή και οφείλεται συνήθως στη σπληνική ρήξη ή στην σοβαρή απόφραξη των άνω αεραγωγών. [46]

Όσον αφορά τη νόσο του Castleman, είναι μια σπάνια επιπλοκή μετά τη μεταμόσχευση ήπατος και σχετίζεται με την επανενεργοποίηση του HHV8 (σάρκωμα Kaposi) ή με νέα μόλυνση. Οι μετα – μεταμοσχεύσιμες λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές είναι μια σοβαρή και συχνά καταστροφική κακοήθης επιπλοκή της μεταμόσχευσης ολόκληρων οργάνων και ο ιός Epstein – Barr (EBV) είναι ένας βασικός παθογόνος παράγοντας σε πολλές περιπτώσεις μετά τη μεταμόσχευση λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών. Είναι εξαιρετικά σπάνιο για μια επιμόλυνση με EBV και HHV8 και την επακόλουθη ανάπτυξη της νόσου του Castleman, καθώς και EBV που σχετίζεται με μεταμοσχευτικές λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές.

Σε ανοσοκατεσταλμένους δέκτες οργάνων, η συνεπιμόλυνση EBV και HHV8 μπορεί να προκαλέσει νεοπλασματικό πολλαπλασιασμό ή μη – νεοπλασματικές μολυσματικές επιπλοκές που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Επειδή η επικράτηση του HHV8 είναι χαμηλή, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση, σπάνια υποβάλλονται σε συστηματική εξέταση για αυτό. Είναι γνωστή περίπτωση ασθενούς με μεταμόσχευση ήπατος που παρουσίασε οξεία φλεγμονώδη νόσο 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση και στη συνέχεια διαγνώστηκε με σάρκωμα Kaposi, πολυκεντρική νόσο του Castleman, που σχετίζεται με HHV-8 με μικρολυσώματα, και σοβαρό

αιματοφαγοκυτταρικό σύνδρομο σε αυτοψία. Δεδομένου ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να έχουν θανατηφόρο έκβαση, η ασθένεια του Castleman πρέπει να θεωρείται μεταξύ της διαφορικής διάγνωσης σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος που παρουσιάζουν πυρετό και νέα εμφάνιση λεμφαδενοπάθειας.[44]

Ο EBV έχει αναγνωριστεί ως περιβαλλοντικός παράγοντας με πολλαπλούς δυνατούς ρόλους στην αιτιολογία και την παθογένεση του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου. Οι ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο έχουν αυξημένο επιπολασμό ορού έναντι πρώιμων αντιγόνων, γεγονός που υποδηλώνει συχνότερη επανενεργοποίηση του ιού και αυξημένα ιικά φορτία. Οι ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο έχουν επίσης μειωμένη λειτουργικότητα των κυτταροτοξικών Τ κυττάρων που είναι ειδικά για τον EBV και τα δενδριτικά πλασμοκυτοειδή κύτταρα μπορούν να παράγουν αυξημένη ιντερφερόνη μετά από μόλυνση με EBV. Θα απαιτηθούν βέβαια πρόσθετες έρευνες για την πλήρη αποκρυπτογράφηση του τρόπου με τον οποίο ο EBV μπορεί να διαμορφώσει το ανοσοποιητικό σύστημα στον ανθρώπινο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.[49,50]

Επίσης έγινε παρατήρηση διαφόρων τύπων καρκίνου, οι οποίοι συσχετίσθηκαν με τον ιό EBV. Αυτοί οι τύποι καρκίνου ήταν το κακοήθες νεόπλασμα ωοθήκης, το κακοήθες νευρολιτικό σύνδρομο, διάφορα κακοήθη νεοκυτταρικά νεοπλάσματα, διάφορες λεμφοϋπερπλαστικές αλλοιώσεις σχετιζόμενες με έρπητα τύπου 8 και σάρκωμα Kaposi, διάφοροι τύποι λεμφωμάτων, η μυελογενής λευχαιμία, το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, το πολλαπλούν μυέλωμα, η χρόνια λεμφογενής λευχαιμία και τα Hodgkin και non – Hodgkin λεμφώματα. [52,53]

Παρόλο που περίπου το 90% του παγκόσμιου πληθυσμού μολύνεται από το EBV, μόνο ένα μικρό υποσύνολο των σχετικών μολύνσεων οδηγεί σε νεοπλασματικό μετασχηματισμό. Ο αριθμός των νεοπλασμάτων που σχετίζονται με το EBV που έχουν ανακαλυφθεί αυξάνεται αν και με την πάροδο των ετών αναμένεται ότι θα αναφερθούν περισσότερες ασθένειες και τύποι όγκων που σχετίζονται με τον EBV. Ο EBV έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ευέλικτος ογκογονικός παράγοντας που εμπλέκεται σε ένα πλήθος διαφορετικών αιμοποιητικών, επιθηλιακών και μεσεγχυματικών νεοπλασμάτων, αλλά ο ακριβής ρόλος του EBV στην παθογένεση πολλών από τους σχετικούς λεμφοειδείς/ ιστιοκυτταρικούς πολλαπλασιασμούς παραμένει υποθετικός ή όχι πλήρως κατανοητός. Πρόσθετες μελέτες και αξιοποίηση εξελισσόμενων τεχνολογιών, όπως η παραγωγή ακολουθιών επόμενης γενιάς (NGS) υψηλής απόδοσης, μπορεί να συμβάλουν στην αντιμετώπιση αυτού του κενού γνώσης και μπορεί να οδηγήσουν σε βελτιωμένη

διαγνωστική αξιολόγηση και ανάπτυξη δυνητικών θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η παρούσα μελέτη βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες, οι οποίες αναφέρουν συσχέτιση των ιών EBV (και CMV) με **λεμφώματα**[9,54-56] (συμπεριλαμβανομένου των λεμφωμάτων Burkitt και Hodgkin's)[5,7-9,37,40,57-59], ρινοφαρυγγικά καρκινώματα[5,7-9,57,60-64], καρκίνωμα ωοθηκών και τραχήλου[9,42,57,65,66], όμως λόγω του σχετικά μικρού αριθμού ιστορικών βέβαια, δεν μπορούν να διεξαχθούν συμπεράσματα για την άμεση συσχέτιση του ιού με κάποιους συγκεκριμένου τύπους καρκίνου, όπως του νεοπλάσματος όρχεως, παχέος εντέρου, βρόγχου και πνεύμονα. Βέβαια, πρέπει να αναφερθεί ότι σε μελέτη υπήρξε σύνδεση, πέρα από το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα, και με καρκίνο του προστάτη αλλά με τον CMV.[63] Επίσης, μελέτες έδειξαν πως το EBNA1 εκφράζεται σε οποιοδήποτε από τα καρκινικά κύτταρα που σχετίζονται με το EBV.[67]

Τα ιολογικά χαρακτηριστικά του κλασσικού λεμφώματος Hodgkin ποικίλουν ανάλογα με την κατάσταση ανοσοκαταστολής του ξενιστή και του κλασικού Hodgkin λεμφώματος, ενώ τα παιδιατρικά Hodgkin λεμφώματα είναι συχνά EBV θετικά. Στο λεμφικό κλασικό Hodgkin που σχετίζεται με το EBV, η ιογενής ογκοπρωτεΐνη LMP – 1 μπορεί να συμβάλει άμεσα στην παραγωγή ενός ανοσοκατασταλτικού μικροπεριβάλλοντος.[59]

Σύμφωνα με έρευνα η οποία αφορά τη σύνδεση του και του ρινοφαρυγγικού καρκινώματος, ο EBV περιλαμβάνεται σε μεγάλο εύρος ογκολογικής παθολογίας, ωστόσο, είναι μόνο ένας παράγοντας μεταξύ πολλών άλλων. Ο κακοήθης μετασχηματισμός των επιθηλιακών ρινοφαρυγγικών κυττάρων απαιτεί γενετικές κυτταρικές μεταβολές, στις οποίες προστίθεται και εκείνη της λανθάνουσας λοίμωξης από τον EBV. Επίσης, πρέπει να αναφερθεί πως η γεωγραφική κατανομή των ρινοφαρυγγικών καρκινωμάτων είναι μεταβλητή από τη μια περιοχή στην άλλη και οι συγκεκριμένου τύπου όγκοι είναι σπάνιοι στην Ευρώπη.[62]

Αξίζει να σημειωθεί πως όσον αφορά το καρκίνο του πνεύμονα, σε παλαιότερη έρευνα δεν είχε γίνει συσχέτισή του με κανέναν ερπητοϊό, παρά μόνο με βακτηριακές λοιμώξεις, αν και σχολιάσθηκε πως δεν είναι κάτι τέτοιο μη εφικτό, καθώς είχε γίνει χρήση μόνο μίας ερευνητικής μεθόδου (PCR). Διατυπώθηκε επίσης πως υπάρχει μεγάλη διαφωνία μεταξύ ερευνητών ως προς το αν σχετίζεται ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου με ερπητοϊούς και προτάθηκε η διεξαγωγή έρευνας μεγαλύτερου εύρους και ως προς ασθενείς και ως προς διαγνωστικές και ερευνητικές μεθόδους.[36]

Επιπλέον, μέσω των ιστορικών, παρατηρήθηκαν και άλλες ασθένειες, οι οποίες λόγω της συνεχούς παράλληλης εμφάνισης τους μαζί με λοιμώξεις από EBV, μπόρεσαν να συσχετισθούν με τον ιό. Αυτές είναι η αγγειίτιδα, η ανεμευλογιά, η γαστρεντερίτιδα, η διαβητική κετοξέωση, η εγκεφαλίτιδα – σε τρείς περιπτώσεις οφειλόταν και στον ιό του Δυτικού Νείλου -, οι έρπητες[5], η ηπατική ανεπάρκεια, οι ηπατίτιδες A, B, C, E, η ηπατομεγαλία, η ηπατοσπληνομεγαλία, η θρομβοκυττοπενία, ο ίκτερος, διάφορες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, η μυοκαρδίτιδα[68], η παγκρεατίτιδα, η σαρκοείδωση, η τρανσαμινασαιμία, η χολαγγειίτιδα, η χολοκυστίτιδα και ο HIV.

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία επιβεβαιώνονται οι παρατηρήσεις την έρευνας αυτής, καθώς αναφέρονται πολλές από τις παρατηρούμενες ασθένειες, όπως οι περιπτώσεις του ίκτερου [5,9,10], της εγκεφαλίτιδα [9,10,34,57,69], των νοσημάτων του ήπατος (π.χ. ηπατίτιδες)[9,10], λοιμώξεις του αναπνευστικού (π.χ. πνευμονία)[5,9,10], η ηπατοσπληνομεγαλία[5,10], η σαρκοείδωση[9], οι οποίες αναφέρονται σε συγγράμματα, αλλά και της τρανσαμινασαιμίας η οποία έχει αναφερθεί και σε άλλες κλινικές μελέτες.[35]

Επιπρόσθετα, επιβεβαιώνονται και τα μέχρι τώρα συμπτώματα που εμφανίζονται κατά την λοίμωξη από τον EBV, όπως πυρετός[5,10], αυχενική λεμφαδενοπάθεια[5,9], φαρυγγοαμυγδαλίτιδα[5,10], πολυαρθρίτιδα και πολλά άλλα, όπως περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα και ενδοκαρδίτιδα που σχετίζονται άμεσα και με τη λοιμώδη μονοπυρήνωση.

Γενικές παρατηρήσεις

Στη βιβλιογραφία επικρατεί σύγχυση για το είδος της αντισωματικής απάντησης που θέτει τη διάγνωση της χρονίζουσας λοίμωξης από EBV. Η παραμονή υψηλού τίτλου αντισωμάτων έναντι συστατικών του πρώιμου αντιγόνου, η ανεύρεση υψηλού ή ανερχόμενου τίτλου IgG VCA σε συνδυασμό με την απουσία ή την παραμονή χαμηλού τίτλου αντισωμάτων έναντι του EBNA, θεωρούνται ευρήματα ενδεικτικά χρονιότητας νόσου.[3,10,24,33]

Καθώς ο EBV συνδέεται με περίπου 200.000 νέες κακοήθειες κάθε χρόνο παγκοσμίως, στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου με βάση τον EBV, πρέπει επειγόντως να αναπτύξουμε ένα ασφαλές και αποτελεσματικό εμβόλιο. Τώρα οι περισσότερες προσπάθειες για την ανάπτυξη προληπτικών εμβολίων επικεντρώνονται στο EBV gp350. Το θεραπευτικό εμβόλιο που στοχεύει τις LMP2A και EBNA1 πρωτεΐνες του ιού, μπορεί να επάγει την απόκριση των T κυττάρων που είναι ειδικά για τον EBV.

Κανένας από τους δύο αυτούς τύπους εμβολίων δεν έχει λάβει άδεια. Οι προοπτικές περιλαμβάνουν πρόληψη μολυσματικής μονοπυρήνωσης, λεμφοϋπερπλαστική ασθένεια μετά τη μεταμόσχευση, πολλαπλή σκλήρυνση και θεραπεία του καρκίνου που σχετίζεται με τον EBV.[31]

Δυστυχώς εμβόλιο δεν είναι διαθέσιμο προς το παρόν. Ενώ η μονομερής EBV gp350 πρωτεΐνη, παρουσιάστηκε σε μια δοκιμή φάσης 2 για τη μείωση της συχνότητας μολυσματικής μονοπυρήνωσης, αλλά όχι του ποσοστού της μόλυνσης από το EBV, οι νεότερες μορφές της gp350 συμπεριλαμβανομένων των πολυμερικών μορφών, των ιογενών σωματιδίων και των νανοσωματιδίων μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές. Ένα εμβόλιο που περιλαμβάνει επίσης επιπρόσθετες ιικές γλυκοπρωτεΐνες, λυτικές πρωτεΐνες ή πρωτεΐνες λανθάνουσας κατάστασης μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου EBV gp350. Πρέπει να διεξάγονται κλινικές δοκιμές για να διαπιστωθεί αν ένα εμβόλιο EBV μπορεί να μειώσει τον ρυθμό μολυσματικής μονοπυρήνωσης ή λεμφοϋπερπλαστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση, κάτι ιδιαίτερα σημαντικό, δεδομένου ότι η μολυσματική μονοπυρήνωση μπορεί να συσχετιστεί με εξασθενητική κόπωση καθώς και άλλες επιπλοκές, όπως, σε αυξημένα ποσοστά, λέμφωμα Hodgkin και πολλαπλή σκλήρυνση. Ένα εμβόλιο για τη μείωση της λεμφοπολλαπλασιαστικής νόσου μετά την μεταμόσχευση του EBV θα ήταν μια σημαντική απόδειξη της αρχής για την πρόληψη της κακοήθειας που σχετίζεται με το EBV. Οι δοκιμές ενός εμβολίου EBV για τη μείωση της συχνότητας του λεμφώματος Hodgkin, της πολλαπλής σκλήρυνσης ή του λεμφώματος Burkitt θα ήταν δύσκολο αλλά εφικτό.[31]

Ο EBV είναι ένας σημαντικός και συναρπαστικός ιός που προκαλεί καρκίνο. Έχουμε ακόμα πολλά ερωτήματα που χρειάζονται απαντήσεις. Οι γνώσεις που δημιουργούνται σχετικά με το EBV μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου, γονότυπων και βιολογικών δεικτών που μπορούν να εφαρμοστούν στην πρωτογενή πρόληψη, την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου και την πρόβλεψη ατόμων εκείνων που είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν δυσμενείς εκδηλώσεις καρκίνου. Η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού του EBV στον καρκίνο μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καινοτόμων στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας, όχι μόνο για τον EBV αλλά και για τους καρκίνους που σχετίζονται με τον EBV.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σπαντίδος, Δ. Α. (1991). *Ιολογία: Αρχές - Κλινικά και Μοριακά Στοιχεία* (1η εκδ.). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.

2. Kayser, F. H., Bienz, K. A., Eckert, J., Lindenmann, J., & Wiesmann, E. (1995). *Ιατρική Μικροβιολογία: Ανοσολογία, Βακτηριδιολογία. Μυκητολογία, Ιολογία, Παρασιτολογία* (8η εκδ.). (Ι. Παπαβασιλείου, Μεταφρ.) Αθήνα, Αττική: ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ "ΓΡ. ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ".

3. Roizman, B., Whitley, R. J., & Lopez, C. (1993). *The Human Herpesviruses* (1st εκδ.). New York: Raven Press.

4. Morse, S. S. (1993). *Emerging Viruses.* Oxford University Press.

5. Αρσένη, Α. (1994). *Κλινική Μικροβιολογία και Εργαστηριακή Διάγνωση Λοιμώξεων* (4η εκδ., Τόμ. 2). Αθληνα: Ιατρικές εκδόσεις ΖΗΤΑ.

6. Cambell, N. A., Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Jackson, R. B. (2010). *Βιολογία: Η χημεία της ζωής - Το κύτταρο - Γενετική* (8η εκδ., Τόμ. Ι). (Ν. Κ. Μοσχονάς, Θ. Κοκκορόγιαννης, Επιμ., Θ. Κοκκορόγιαννης, & Β. Βακάκη, Μεταφρ.) Ηράκλειο, Κρήτη, Ελλάδα: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.

7. Collier, L., & Oxford, J. (1993). *Human Virology: A text for students of Medicine, Dentistry and Microbiology* (1st εκδ.). Oxford University Press.

8. Dimmock, N. J., & Primrose, S. B. (1994). *Introduction to Modern Virology* (4th εκδ.). Blackwell Science Ltd.

9. Τσότσος, Α. (1992). *Ιατρική Ιολογία: Γενική - Κλινική - Εργαστηριακή.* Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.

10. Ματσανιώτης, Ν. Σ., Καρπάθιος, Θ. Ε., & συνεργάτες, κ. (χ.χ.). *Παιδιατρική* (Τόμ. 1ος). Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.

11. Madigan, M. T., Martinko, J. M., & Parker, J. (2013). *Brock Βιολογία των Μικροοργανισμών* (4η εκδ., Τόμ. Ι). (Τ. Οικονόμου, Επιμ., Δ. Γεωργακόπουλος, Γ. Διαλλινάς, Γ. Ζαχαριουδάκης, Α. Καραγκούνη - Κύρτσου, Θ. Κοκκορόγιαννης, Σ. Φριλίγγος, . . . Χ. Χριστιάς, Μεταφρ.) Ηράκλειο, Κρήτη, Ελλάδα: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.

12. Miller, M. J. (2001). *ΟΔΗΓΟΣ: Χειρισμός δείγματος στην Κλινική Μικροβιολογία* (2η εκδ.). American Society for Microbiology, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.

13. Δημητρακόπουλος, Γ. Ο. (1990). *Εισαγωγή στην Κλινική Μικροβιολογία και τα Λοιμώδη Νοσήματα.* Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδη ΕΠΕ.

14. Spicer, J. W. (2009). *Βακτηριολογία, Μυκητολογία και Παρασιτολογία* (2η Ελληνική εκδ.). (Ν. Μαλισιόβας, & Α. Αντωνιάδης, Επιμ.) Μελβούρνη, Αυστραλία: Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ.

15. Παπαπαναγιώτου, Ι. Κ., & Κυριαζοπούλου - Δαλαΐνα, Β. (2008). *Ιατρική Μικροβιολογία και Ιολογία* (2η εκδ.). Θεσσαλονίκη, Ελλάδα: University Studio Press AE.

16. Δημητρούλια, Ε. Β. (2008). Αναζήτηση Ερπητοϊών σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ). (Α. Τσακρής, Επιμ.) Αθήνα.

17. Καζήλα, Π., Κουϊρουξής, Κ., Ζιούτας, Β., Τσινιάνης, Α., Βέρρου, Ε., Κατωδρύτου, Ε., & Καΐτσα, Ε. (2010). Ποσοτική ανίχνευση του DNA του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) με Real-Time PCR σε ασθενείς με αιματολογικά κακοήθη νοσήματα. *6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας.* Αθήνα.

18. Παπέ, Μ., Μανδραβέλη, Κ., Διονυσοπούλου, Σ., Πασχαλίδου, Μ., Παπαδοπούλου, Δ., Τάσκος, Ν., & Δίζα-Ματαυτσή, Ε. (2010). Ο ρόλος των ερπητοϊών στην παθογένεση διαφόρων Νευρολογικών νοσημάτων. *6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας.* Αθήνα.

19. Παπαβασιλείου, Κ., Βαρζακάκος, Ι., Κυριακοπούλου, Γ., Βογιατζή, Α., & Παπαβασιλείου, Ε. (2010). Επιπολασμός της CMV λοίμωξης στην παιδική ηλικία. *6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας.* Αθήνα.

20. Πουγιούκα, Μ., Πετροχείλου, Κ., Βαρσάμης, Α., Λαζαράκη, Α., Ζαχαράτου, Δ., Κώτση, Χ., & Τούτουζα, Μ. (χ.χ.). Συλλοίμωξη EBV και CMV. Εργαστηριακό Φαινόμενο;. *6ο Εθνικό συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας και Νοσοκομειακών Λοιμώξεων.*

21. Σαββάλα, Μ., Δανιήλ, Ι., Ανδρικόπουλος, Π., Πρίφτη, Ρ., Νικόλαρου, Ε., & Πετροπούλου, Δ. (χ.χ.). Συχνότητα ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι toxoplasma gondii, Rubella Virus, Cytomegalovirus και Herpes Simplex Virus στον ορό Ελληνίδων και Αλλοδαπών γυναικών. *6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας.*

22. Σιαφάκας, Ν., Ζαρκάδα, Ο., Τσιριγώτης, Π., Ζούρλα, Κ., Δερβενούλας, Ι., & Ζέρβα, Λ. (2010). Αξιολόγηση της ποσοτικής ανίχνευσης του κυτταρομεγαλοϊού στο πλάσμα με τη νέα μέθοδο CMV-QUANT. *6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας.* Αθήνα.

23. Philips, C. A., Augustine, P., & Mahadevan, P. (2018, Jan-Jun). Two and Half Years Later: Cytomegalovirus and Ebstein Barr Virus Infection Leading to Sinusoidal Obstruction Syndrome in Liver Transplant Recipient. *OGH Reports, 7*(1). doi:10.5530/ogh.2017.6.2.14

24. Kaufman, C. E., & McKee, P. A. (2003). *Παθοφυσιολογία* (1η εκδ.). (Κ. Α. Χαραλαμπόπουλος, Επιμ., & Κ. Α. Χαραλαμπόπουλος, Μεταφρ.) Αθήνα, Αττική, Ελλάδα: Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.

25. Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. (2016). Λευχαιμία στα Παιδιά. *2η*, 20. (Α. Καίσαρη, & Σ. Γραφάκος, Επιμ.) Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

26. Ομάδα μελέτης Πολλαπλού Μυελώματος/ Τμήμα Λεμφοϋπερπλαστικών Νόσων της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. (2016). Πολλαπλούν Μυέλωμα. *2η*, 9. Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

27. Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. (2016). Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα. *2η*, 16. (Ε. Χατζημιχαήλ, & Α. Συμεωνίδης, Επιμ.) Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

28. Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. (2016). Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία. *1η*, 39. (Μ. Παγώνη, & Μ. Γ. Βάγια, Επιμ.) Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

29. Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. (2016). Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία. *1η*, 18. (Ά. Βαρδή, Επιμ.) Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

30. Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία. (2017, Ιούλιος - Σεπτέμβριος). Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας. *62(3)*, 200. Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία.

31. Cohen, J. I. (2018). Vaccine Development for Epstein - Barr Virus. Στο Y. Kawaguchi, & e. all, *Human Herpesviruses. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer Nature Singapore Pte Ltd. doi:10.1007/978-981-10-7230-7_22

32. John, H. B., Xiaoting, C., Pujato, M., Miller, D., Maddox, A., Forney, C., . . . Weirauch, M. T. (2018). Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nature Genetics*. doi:10.1038/s41588-018-0102-3

33. Oncel, ç. (2009). *A rare clinical presentation of Ebstein - Barr virus.* Denizli, Turkey. Ανάκτηση 5 31, 2009

34. Stojanovic, V., Doronjski, A., Spasojevic, S., & Njagulj, V. (2013, 4). Herpes simplex and Ebstein Barr virus encephalitis with Kluver - Bucy syndrome. *Central European Journal of Medicine, 2*(8). doi:10.2478/s11536-012-0116-7

35. Χλη, Α., Βενέτης, Α., Ασμάνη, Β., Ζαχαριάδου, Κ., Ταχυρίδης, Α., & Χατζηβασιλείου, Ε. (χ.χ.). Λοίμωξη από και EBV τρανσαμινασαιμία. *6ο Εθνικό Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας και Νοσοκομειακών Λοιμώξεων.*

36. Τσανταρίδου, Α. Ι. (2013). Συσχέτιση του Καρκίνου του Πνεύμονα με Διάφορους Ιούς. (Ν. Β. Τσιλιμίγκας, Επιμ.) Λάρισα.

37. Σακαλίδου, Α. Ε. (1996). Διερεύνηση της Έκφρασης των Ογκογονιδίων RAS, C-MYC, της πρωτεΐνης LMP-1 και των EBER / mRNAs του ιού Epstein - Barr και του πυρηνικού αντιγονικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε λεμφώματα της παιδικής ηλικίας. (Μ. Παπαχατζή - Καλμάντη, Επιμ.) Ηράκλειο Κρήτης.

38. Birkett, D. (2005). *Η φαρμακοκινητική με απλά λόγια* (1η εκδ.). Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.

39. Μαρσέλος, Μ. (2009). *Ιατρική φαρμακολογία: Ερωτήσεις και απαντήσεις* (1η εκδ.). Εκδόσεις Gutenberg.

40. Faizan, M., & Anwar, S. (2017, 7 21). Familial Hodgkin lymphoma. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, 9*(27), σσ. 572-573.

41. Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Braunwald, E., Hauser, S. L., Jameson, J., & Loscalzo, J. (2011). *Harrison's Hematology and Oncology.* (Κ. Συρίγος, Επιμ.) The McGraw-Hill Companies, Inc., Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α. Ε.

42. Κόφφα, Μ. Δ. (1995). Αλληλεπίδραση των ογκογονιδίων ras με Παπιλλομα-ιούς και Ερπητο-Ιούς σε γυναικολογικές νεοπλασίες. 29-37, 53-125. (Δ. Α. Σπαντίδος, Επιμ.) Ηράκλειο, Κρήτη, Ελλάδα.

43. Kraal, L. J., Nijland, M. L., Germar, K. L., Baeten, D. L., ten Berge, I. J., & Febres, C. M. (2018, 5 10). Anti - citrullinated protein antibody response after primary EBV infection in kidney transplant patients. *PLOS ONE, 13*(5).

44. Jha, L. K., Ulmer, L. L., Olivera - Martinez, M. A., McCashland, T. M., Fu, K., & Rochling, F. A. (2018, 1 28). Case Report: Castleman's Disease and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder after Liver Transplant: 3 - Year Follow - Up. *Case Reports in Hepatology*.

45. Aghighi, Y., Gilani, M. S., Razavi, M., Zamani, A., & Daneshjoo, K. (2007). Juvenile Rheumatoid Arthritis in children with Epstein barr virus Infection. *Pakistan Journal of Biological Sciences, 10*(20), σσ. 3638 - 3643.

46. Pinninti, S., Hough - Telford, C., Pati, S., & Boppana, S. (2016, 6 1). Cytomegalovirus and Epstein - Barr Virus Infections. *Pediatrics in Review, 37*(6), σσ. 223 - 234. doi:10.1542/pir.2018-0072

47. Moreno, M. A., Or - Geva, N., Aftab, B. T., Khanna, R., Croze, E., Steinman, L., & Han, M. H. (2018). Molecular signature of Epstein - Barr virus infection in MS brain lesions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 5*. doi:10.1212/NXL0000000000000466

48. Karampoor, S., Zahednasab, H., Etemadifar, M., & Keyvani, H. (2018, 4 9). The levels of soluble forms of CD21 and CD83 in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology, 320*(2018), σσ. 11 - 14. doi:10.1016/j.jneuroim.2018.04.005

49. James, J. A., & Robertson, J. M. (2012). Lupus and Epstein - Barr. *Current Opinion Rheumatology, 24*, σσ. 383 - 388. doi:10.1097/BOR.0b013e3283535801

50. Su, L., Ding, M., Chen, L., Li, C., & Lao, M. (2018, 5 18). Primary central nervous system lymploma in a patient with systemic lupus erythematosus mimicking high - grade glioma: A case report and review of literature. *Medicine, 97*(23). doi:10.1097/MD0000000000011072

51. Zhang, T., Liu, C., Liu, H., Li, L., Wang, T., & Fu, R. (2018, 5 14). Epstein Barr Virus Infection Affects Function of Cytotoxic T Lymphocytes in Patients with Severe Aplastic Anemia. *BioMed Research International*. doi:10.1155/2018/6413815

52. Kimura, H. (2018). EBV in T-/ NK- Cell Tumorigenesis. Στο Y. Kawaguchi, & e. al., *Human Herpesviruses. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer Nature Singapore Pte Ltd. doi:10.10071/978-981-10-7230-7_21

53. Ono, S., Nakayama, M., Kanegare, H., Hoshino, A., Shimodera, S., Shibata, H., . . . Morio, T. (2018, 5 14). Comprehensive molecular diagnosis of Epstein - Barr virus - associated lymphoproliferative diseases using mext - generation sequencing. *International Journal of Hematology*. doi:10.1007/s12185-018-2475-6

54. Bonnichsen, C. R., Dearani, J. A., Maleszewski, J. J., Colgan, J. P., Williamson, E. E., & Ammash, N. M. (2013). Recurrent Ebstein - Barr Virus - Associated Diffuse Large B - cell Lymphoma in an Ascending Aorta Graft. *Circulation*, σσ. 1481 - 1483. doi:10.1161/circulationaha.113.001427

55. Pfeffermann, L.-M., Pfirrmann, V., Huenecke, S., Bremm, M., Bonig, H., Kvasnicka, H.-M., . . . Rettinger, E. (2018, 4 22). Epstein - Barr virus - specific cytokine - induced killer cells for treatment of Epstein - Barr virus - related malignant lymphoma. *Cytotherapy*. doi:10.1016/jcyt.2018.04.005

56. Rezk, S. A., Zhao, X., & Weiss, L. M. (2018, 5 29). Epstein - Barr virus - associated lympoid proliferations, a 2018 updated. *Human Pathology*. doi:10.1016/j.humpath.2018.05.020

57. Τσότσος, Α., & Παπαβασιλείου, Ι. (1975). *Ταξινόμησις και Ονοματολογία των Ιών.* Αθήνα.

58. Liao, H.-M., Liu, H., Lei, H., Li, B., Chin, P.-J., Tsai, S., . . . Mbulaiteye, S. M. (2018, 6 2). Frequency of EBV LMR - 1 Promoter and Coding Variations in Burkitt Lymphoma Samples in

Africa and South America and Peripheral Blood in Uganda. *Cancers, 10*(177). doi:10.3390/cancers10060177

59. Carbone, A., & Gloghini, A. (2018, 5 25). Epstein - Barr Virus - Associated Hodgkin Lymphoma. *Cancers, 10*(163). doi:10.3390/cancers10060163

60. Cao, Y. (2017, 5 15). EBV based cancer prevention and therapy in nasopharyngeal carcinoma. *Nature partner journals/ Precision Oncology, 1*(10). doi:10.1038/s41698-017-0018-x

61. Furuya, G., Abe, H., Shinozaki-Ushiku, A., Yamashita, A., Ihara, S., Hirata, Y., . . . Fukayama, M. (2018, 5 21). Extranodal NK/ T- cell lymphoma of the nasal cavity developed in a patient with intestinal Epstein - Barr Virus - positive T/ NK- cell lymphoproliferative disorder. *Pathology Research And Practice*. doi:10.1016/j.prp.2018.05.022

62. El - Amrani - Joutey, M., Jimenez - Garcia, R., Linares - Garcia - Valdecasas, R., Palomar - Gallego, M. A., Jimenez - Trujillo, I., Lopez - de - Andres, A., & Vazquez - Vazquez, L. (2018, 5 13). Infection by Epstein - Barr virus in Fes (Morocco). Prevalence and predictors of positivity in nasopharyngeal cancer. *Journal of Infection and Public Health*. doi:10.1016/j.jiph.2018.05.005

63. Gadelkarim Ahmed, H., A. Suliman, R., Ashankyty, I. M., Albieh, Z. A., & Warille, A. A. (2018, 6 13). Role of human Cytomegalovirus in the etiology of nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics, 14*(3), σσ. 583 - 586. doi:10.4103/0973-1482.176175

64. Liu, J., Ji, X., Shen, Z., Wong, Y., & Luo, B. (2018, 5 24). Sequence variations of Epstein - Barr Virus - Encoded BARF1 Gene in Nasopharyngeal Carcinomas and Helathy Donors From Southern and Nothern China. *Journal of Medical Virology*. doi:10.1002/jmv.25233

65. Chiang, S. (χ.χ.). Epstein - Barr Virus and Breast Cancer. *Nursing for Women's Health, 20*(5), σ. 454.

66. Cyprian, F. S., Al - Farsi, H. F., Vranic, S., Akhtar, S., & Al Moustafa, A.-E. (χ.χ.). Epstein - Barr Virus and Human Papillomaviruses Interactions and Their Roles in the Initiation of Epithelial - Mesenchymal Transition and Cancer Progression. *Frontiers in Oncology, 8*(111), σ. 1. doi:10.3389/fonc.2018.00111

67. Niskikawa, J., Iizasa, H., Yoshiyama, H., Shimokuri, K., Kobayashi, Y., Sasaki, S., . . . Sakaida, I. (2018, 5 29). Review: Clinical Importance of Epstein - Barr Virus - Associated Gastric Cancer. *Cancers, 10*(167). doi:10.3390/cancers10060167

68. Malherbe, J. A., & Davel, S. (2018, 6 12). X - Linked Dilated Cardiomyopathy Presenting as Acuted Rhabdomyolysis and Presummed Epstein - Barr Virus - Induced Viral Myocarditis: A Case Report. *American Journal of Case Reports, 12*, σσ. 678 - 684. doi:10.12659/AJCR.909948

69. Fenner, F. J., Gibbs, E. J., Murphy, F. A., Rott, R., Studdert, M. J., & White, D. O. (χ.χ.). *Veterinary Virology* (2nd εκδ.). Academic Press.

70. Zuckerman, A., Banatvala, J., Pattison, J., Griffiths, P., & Schoub, B. (2004). *Principles and Practice of Clinical Virology.* Wiley.

71. Timbury, M. C. (1997). *Notes on Medical Virology* (11th εκδ.). London: CHURCHILL LIVINGSTONE: Medican Division of Pearson Professional Limited.

72. Δρ. Χαρβάλου, Α. (2007). *Πρωτόκολλα Κλινικής Μικροβιολογίας: Σύνοψη εργαστηριακής προσπέρασης βακτηριακών λοιμώξεων* (1η εκδ.). Αθήνα, Ελλάδα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης ΕΠΕ.

73. Huth, E. J. (2005). *Πώς γράφεται και δημοσιεύεται μια Ιατρική Εργασία* (2η εκδ.). (Δ. Κ. Βώρος, Επιμ., Θ. Ε. Κώτσης, & Κ. Σ. Μαυραντώνης, Μεταφρ.) Williams & Wilkins, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α. Ε.

74. Κεσίδου, Φ., Πιλιτσίδου, Ε., Αμανατίδου, Α., Σταθαρά, Μ., & Οικονόμου, Ν. (χ.χ.). Ορολογικό Προφίλ Ασθενών Υπόπτων για Λοιμώδη Μονοπυρήνωση από τον ιό Epstein - Barr. *6ο Εθνικό Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας και Νοσοκομειακών Λοιμώξεων.*

75. Παπαϊωάννου, Α., Νίκζα, Π., Ουστάς, Ε., Λέττας, Α., Τσιάτσιου, Π., Τοσουνίδου, Β., . . . Όρλης, Ι. (2010). Συσχέτιση D-Dimer και λοιμώξεων. *6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας.* Αθήνα.

76. Mahy, B. W., & Kangro, H. O. (1996). *Virology Methods Manual.* Academic Press.

77. Παπαπαναγιώτου, Ι. Κ., & Κυριαζοπούλου - Δαλαΐνα, Β. (2005). *Εισαγωγή στην Ιατρική Μικροβιολογία, Ιολογία και Ανοσοβιολογία.* Θεσσαλονλικη: University Studio Press.

78. Gaglia, A., & Triantafyllou, K. (2008, 11 15). Herpes simplex Virus Esophagitis in an Immunocompetent Patient with Ebstein Barr Virus Infection. *Case reports in Gastroenterology*(2), σσ. 451-455. doi:10.1159/000164620

79. Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία. (2017, Ιανουάριος - Μάρτιος). Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας. *62(1)*, 56. Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία.

80. Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία. (2017, Οκτώβριος - Δεκέμβριος). Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας. *62(4)*, 254. Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία.

81. Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. (2016). Απλαστική Αναιμία. *1η*, 16. (Έ. Σολωμού, Επιμ.) Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

82. Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. (2016). Αυτοάνοση (Ιδιοπαθής) Φρομβοπενική Πορφύρα. *2η*, 17. (Χ. Ποντίκογλου, & Ε. Παπαδάκη, Επιμ.) Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

83. Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. (2016). Μυελοΐνωση. *1η*, 20. (Σ. Γιγάντες, Επιμ.) Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

84. Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. (2016). Ομφαλοπλακουντιακό Αίμα και Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων. *2η*, 16. (Ι. Μπαλταδάκης, Μ. Παγώνη, & Δ. Μαλλουρή, Επιμ.) Ίδρυμα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

85. Sauerbrei, A., & Wutzler, P. (2005). Varicella-zoster virus infections during pregnancy: epidemiology, clinical symptoms, diagnosis, prevention and therapy. *Curr Pediat Rev*(1), σσ. 205-216.

86. Kawazoe, A., Shitara, K., Kuboki, Y., Bando, H., Kojima, T., Yoshiro, T., . . . Kuwata, T. (2018, 5 29). Clinicopathological features of 22C3 PD - L1 expression with mismatch repair, Epstein - Barr virus status, and cancer genome alterations in metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer*. doi:10.1007/s10120-018-0843-9

87. Fung Hui, K., Yeung, P., Tam, K., & Shing Chiang, A. (2018, 5 18). Counteracting survival functions of EBNA3C in Epstein - Barr virus (EBV) - driven lymphoproliferative diseases by combination of SAHA and bortezomib. *Oncotarget, 9*(38), σσ. 25101 - 25114.

88. Fukayama, M., Kunita, A., & Kaneda, A. (2018). Gastritis - Infection - Cancer Sequence of Epstein - Barr Virus - Associated Gastric Cancer. Στο Y. Kawaguchi, & e. all, *Human Herpesviruses. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer Nature Singapore Pte Ltd. doi:10.1007/978-981-10-7230-7_20

89. Zhang, Y., Xu, M., Zhang, X., Chu, F., & Zhou, T. (2017, 8 8). MAPK/ c - Jun signaling pathway contributes to the upregulation of the anti - apoptotic proteins Bcl - 2 and Bcl - xL induced by Epstein - Barr virus - encoded BARF1 in gastric carcinoma cells. *Oncology Letters, 15*, σσ. 7537 - 7544. doi:10.3892/ol.2018.8293

90. Makino, K., Takeichi, O., Imai, K., Inove, H., Hatori, K., Himi, K., . . . Ogiso, B. (2018, 6 1). Porphyromonas endodontalis reactivates latent Epstein - Barr Virus. *Int Endod J.* doi:10.111/iej.12959

91. Bhattacharjee, S., Bose, C., Gowda, H., Robertson, E. S., & Saha, A. (2018). Transcriptional and epigenetic modulation of autophagy promotes EBV oncoprotein EBNA3C induced B - cell survival. *Cell Death and Disease, 9*. doi:10.1038/s41419-018-0668-9

92. Horiguchi, N., Tahara, T., Kawamura, T., Okubo, M., Ishizuka, M., Nokagawa, M., . . . Ohmiya, N. (2018, 1 24). Unusual groth of an Epstein - Barr virus - associated fifferentiated early - stage gastric carcinoma: A case report. *Molecular and Clinical Oncology, 8*, σσ. 657 - 660. doi:10.3892/mco.2018.1586

93. Manbo, A., Ohashi, M., Yoshiyama, H., & Ohba, Y. (2018, 5 15). The Role of Transforming Groth Factor β in Cell - to - Cell Contact - Mediated Epstein - Barr Virus Transmission. *Frontier in Microbiology, 9*. doi:10.3389/fmicb.2018.00984

94. Harley, J. B., Chen, X., Pujato, M., Miller, D., Maddox, A., Forney, C., . . . Weirauch, M. T. (2018, 4 16). Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nature genetics, 50*, σσ. 699 - 707. doi:10.1038/s41588-018-0102-3